



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **5455**

BUENOS AIRES, **05 AGO 2011**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015502-10-0 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de un nuevo elaborador (acondicionador), una nueva presentación de venta tipo multiempaque o kit o pack con cambio de nombre y modificación de rótulos y prospectos para las Especialidades Medicinales ASPIRINA IVAX / ACETILSALICÍLICO ÁCIDO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS CON CUBIERTA ENTÉRICA; 162mg, Certificado N° 53.768 y TENSOPRIL / LISINOPRIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS; 2,5mg, 5mg, 10mg, 20mg, Certificados N° 37.864 y 40.058.

5,
Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición N° 855/89 y 857/89 de la Ex-subsecretaria de Regulación y Control sobre autorización automática para nueva presentación en cuanto a empaque conjunto de 2 (dos) especialidades medicinales ya autorizados para la venta individualmente, con un nombre que refleja la asociación y rótulos y prospectos que incluye a los ya autorizados la posología específica para la



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5455

indicación Infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST: utilizado dentro de las 24 horas del inicio del cuadro, el tratamiento con Lisinopril mejora la supervivencia de los pacientes con infarto agudo de miocardio hemodinámicamente estables. Este tratamiento debe ser complementado con antiagregación plaquetaria basada en el uso de aspirina, así como nitritos, beta-bloqueantes y/o trombolíticos, acorde a las recomendaciones habituales en estos casos.

Que los proyectos de prospectos presentados se adecuan a la normativa aplicable, Ley 16463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N° 5904/96 y 2349/97.

Que resulta de aplicación la Resolución N° 223/96 (Ex - MS y AS), que prevé la intervención de empresas productoras de especialidades medicinales habilitadas por esta Administración Nacional, como laboratorios contratados para la elaboración de todas o parte de las etapas constitutivas del proceso productivo.

Que la documentación aportada ha satisfecho las exigencias de la normativa aplicable.

Que a fs. 151 a 152 la Coordinación de Inspecciones del Instituto Nacional de Medicamentos emitió su informe técnico, informando que el laboratorio solicitado posee las condiciones técnicas necesarias.

MPH



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº **5455**

Que a fojas 153 a 154 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y del Decreto Nº 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A. a contratar un nuevo laboratorio de acondicionamiento primario y secundario para la especialidad medicinal denominada: ASPIRINA IVAX / ACETILSALICÍLICO ÁCIDO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS CON CUBIERTA ENTÉRICA; 162mg, Certificado Nº 53.768 y TENSOPRIL / LISINOPRIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS; 2,5mg, 5mg, 10mg, 20mg, Certificados Nº 37.864 y 40.058, además de los ya aprobados.

ARTICULO 2º.- Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A., titular de las Especialidades Medicinales denominadas ASPIRINA IVAX / ACETILSALICÍLICO ÁCIDO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS CON CUBIERTA ENTÉRICA; 162mg, Certificado Nº 53.768 y TENSOPRIL / LISINOPRIL, Forma

Handwritten signature and initials.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **5455**

farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS; 2,5mg, 5mg, 10mg, 20mg, Certificados N° 37.864 y 40.058, para su utilización la nueva presentación de venta Multiempaque, Kit o Pack que se denominará TENSOPRIL COR, en Envases conteniendo: MULTIEMPAQUE O PACK 1: Envases conteniendo: 30 COMPRIMIDOS CON CUBIERTA ENTÉRICA de aspirina de 162 mg más 30 COMPRIMIDOS de lisinopril de 2,5 mg; MULTIEMPAQUE O PACK 2: Envases conteniendo: 30 COMPRIMIDOS CON CUBIERTA ENTÉRICA de aspirina de 162 mg más 30 COMPRIMIDOS de lisinopril de 5 mg; MULTIEMPAQUE O PACK 3: Envases conteniendo: 30 COMPRIMIDOS CON CUBIERTA ENTÉRICA de aspirina de 162 mg más 30 COMPRIMIDOS de lisinopril de 10 mg; MULTIEMPAQUE O PACK 4: Envases conteniendo: 30 COMPRIMIDOS CON CUBIERTA ENTÉRICA de aspirina de 162 mg más 30 COMPRIMIDOS de lisinopril de 20 mg.

U

ARTICULO 3°.- Autorízase el texto del Anexo de Autorización de Modificación el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificados N°: 53.768 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTÍCULO 4°.-Acéptanse para el Multiempaque kit o pack los rótulos de fojas 35 a 58 y los prospectos de fojas 59 a 97.

M
A
L



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5455

ARTICULO 5º.- Practíquense la atestación correspondiente a los Certificados N° 37.864 y 40.058 cuando los mismos se presenten acompañados de la copia autenticada de la presente Disposición.

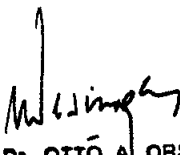
ARTICULO 6º. - Regístrese; gírese Departamento de Registro a sus efectos, Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con los proyectos de rótulos prospectos protocolizados. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-015502-10-0

DISPOSICIÓN N°:

5455

nc


DR. OTTÓ AL ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

M





"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....**5455**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 53.768 de acuerdo a lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

S.

Nombre Comercial/Genérico/s: ASPIRINA IVAX / ACETILSALICÍLICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS CON CUBIERTA ENTÉRICA; 162mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2359/07 tramitado por expediente Nº 1-0047-0000-020182-05-1.-

DATO CARACTERÍSTICO:	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
MULTIEMPAQUE O PACK 1	----- -----	Envases conteniendo: 30 COMPRIMIDOS CON CUBIERTA ENTÉRICA de aspirina de 162 mg más 30 COMPRIMIDOS de lisinopril de 2,5 mg.-

M A M



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

MULTIEMPAQUE O PACK 2	----- -----	Envases conteniendo: 30 COMPRIMIDOS CON CUBIERTA ENTÉRICA de aspirina de 162 mg más 30 COMPRIMIDOS de lisinopril de 5 mg.-
MULTIEMPAQUE O PACK 3	----- -----	Envases conteniendo: 30 COMPRIMIDOS CON CUBIERTA ENTÉRICA de aspirina de 162 mg más 30 COMPRIMIDOS de lisinopril de 10 mg.-
MULTIEMPAQUE O PACK 4	----- -----	Envases conteniendo: 30 COMPRIMIDOS CON CUBIERTA ENTÉRICA de aspirina de 162 mg más 30 COMPRIMIDOS de lisinopril de 20 mg.-
Nombre Comercial	----- -----	TENSOPRIL COR.-
Prospectos	Anexo de Disposición N° 3644/10.-	Prospectos de fs. 59 a 97, corresponde desglosar de fs. 59 a 71.-
Rótulos	Anexo de Disposición N° 5172/08.-	Rótulos de fs. 35 a 58, corresponde desglosar de fs. 35 a 36.-
Laboratorio elaborador (acondicionamiento)	-----	Acondicionamiento primario alternativo: MARIO A. CRICCA S.A. (La Paz 1151, localidad Martinez, Provincia de Buenos Aires).- Acondicionamiento primario y secundario: IVAX ARGENTINA S.A. (J.J. Castelli 6701, localidad Munro, Partido Vicente Lopez, Provincia de Buenos Aires).-

El presente sólo tiene valor anexo al certificado de Autorización antes mencionado. Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a IVAX ARGENTINA S.A., titular del certificado de Autorización N°

M
A
M



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

53.768 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes

..05..AGO 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-015502-10-0

DISPOSICIÓN Nº

5455

nc


Dr. OTTO A. OBSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

M

AG

IVAX

5455



PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA

TENSOPRIL Cor 2,5/162
LISINOPRIL - ASPIRINA
Comprimidos – Comprimidos recubiertos entéricos

Contenido neto: 30 comprimidos de LISINOPRIL 2,5 mg. + 30 comprimidos recubiertos entéricos de ASPIRINA 162 mg.

FORMULAS:

Cada comprimido contiene:

Lisinopril	2,500 mg.
Manitol	38,675 mg.
Acido silícico coloidal	0,225 mg.
Almidón de maíz	5,000 mg.
Celulosa microcristalina	25,500 mg.
Talco	7,575 mg.
Simeticona	0,425 mg.
Colorante amarillo ocaso, laca alumínica	0,100 mg.

Cada comprimido recubierto entérico contiene:

Aspirina	162,00 mg.
Almidón de maíz	22,00 mg.
Dióxido de silicio coloidal	2,00 mg.
Acido esteárico	4,00 mg.
<u>Cubierta:</u>	
Opadry II 85F 19250 clear	5,70 mg.
Acryl Eze White	19,60 mg.
Silicona antiespumante	
DC-Q-7-2587	0,035 mg.
Laca alumínica rojo 40 al 40%	0,400 mg.

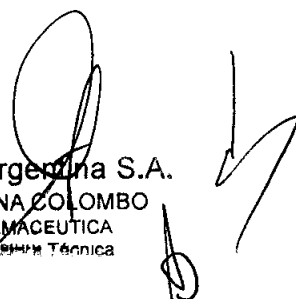
Posología: Ver prospecto adjunto.-

Serie N*:

Partida N*:

Precio:

Vencimiento: 24 Meses


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Ejecutiva Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX

545



CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C y protegido de la luz.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificados Nros. 53.768 y 40.058


IVAX ARGENTINA S.A.

Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA

TENSOPRIL Cor
LISINOPRIL - ASPIRINA
Comprimidos – Comprimidos recubiertos entéricos

FORMULAS:

TENSOPRIL Cor 2,5/162 contiene:

Cada comprimido contiene:

Lisinopril	2,500 mg
Manitol	15,000 mg
Almidón de maíz	15,000 mg
Celulosa microcristalina	23,287 mg
Povidona	3,725 mg
Talco	5,000 mg
Estearato de Magnesio	0,800 mg
Almidón glicolato de sodio	3,750 mg
Lauril sulfato de sodio	1,600 mg
Fosfato bicálcico anhidro	9,000 mg
Amarillo ocase laca alumínica	0,100 mg

Cada comprimido recubierto entérico contiene:

Aspirina	162,000 mg.
Almidón de maíz	22,000 mg.
Dióxido de silicio coloidal	2,000 mg.
Acido esteárico	4,000 mg.

Cubierta:


Opadry II 85F 19250 clear	5,700 mg.
Acryl Eze White	19,600 mg.
Laca alumínica rojo 40 (al 40%)	0,400 mg.
Silicona antiespumante	
DC-Q-7-2587	0,035 mg.

TENSOPRIL Cor 5/162 contiene:

Cada comprimido contiene:

Lisinopril	5,00 mg
Manitol	15,00 mg
Almidón de maíz	15,00 mg
Celulosa microcristalina	20,65 mg
Povidona	3,72 mg
Talco	5,00 mg
Estearato de Magnesio	0,80 mg
Almidón glicolato de sodio	3,75 mg
Lauril sulfato de sodio	1,60 mg
Fosfato bicálcico anhidro	9,00 mg


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
FARMACIA TÉCNICA


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

Cada comprimido recubierto entérico contiene:

Aspirina	162,000 mg.
Almidón de maíz	22,000 mg.
Dióxido de silicio coloidal	2,000 mg.
Acido esteárico	4,000 mg.

Cubierta:

Opadry II 85F 19250 clear	5,700 mg.
Acryl Eze White	19,600 mg.
Laca aluminica rojo 40 (al 40%)	0,400 mg.
Silicona antiespumante	
DC-Q-7-2587	0,035 mg.

TENSOPRIL Cor 10/162 contiene:

Cada comprimido contiene:

Lisinopril	10,00 mg
Manitol	34,56 mg
Almidón de maíz	27,90 mg
Celulosa microcristalina	32,00 mg
Povidona	7,44 mg
Talco	10,00 mg
Estearato de Magnesio	1,28 mg
Almidón glicolato de sodio	6,00 mg
Lauril sulfato de sodio	3,00 mg
Fosfato bicálcico anhidro	16,90 mg

Cada comprimido recubierto entérico contiene:

Aspirina	162,000 mg.
Almidón de maíz	22,000 mg.
Dióxido de silicio coloidal	2,000 mg.
Acido esteárico	4,000 mg.

Cubierta:

Opadry II 85F 19250 clear	5,700 mg.
Acryl Eze White	19,600 mg.
Laca aluminica rojo 40 (al 40%)	0,400 mg.
Silicona antiespumante	
DC-Q-7-2587	0,035 mg.

TENSOPRIL Cor 20/162 contiene:

Cada comprimido contiene:

Lisinopril	20,00 mg
Manitol	43,95 mg
Almidón de maíz	36,60mg
Celulosa microcristalina	42,50 mg
Povidona	9,85 mg
Talco	10,00 mg
Estearato de Magnesio	1,70 mg
Almidón glicolato de sodio	7,50 mg
Lauril sulfato de sodio	4,00 mg
Fosfato bicálcico anhidro	22,00 mg


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
FARMACIA TÉCNICA


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

Cada comprimido recubierto entérico contiene:

Aspirina	162,000 mg.
Almidón de maíz	22,000 mg.
Dióxido de silicio coloidal	2,000 mg.
Acido esteárico	4,000 mg.

Cubierta:

Opadry II 85F 19250 clear	5,700 mg.
Acryl Eze White	19,600 mg.
Laca aluminica rojo 40 (al 40%)	0,400 mg.
Silicona antiespumante	
DC-Q-7-2587	0,035 mg.

ACCION TERAPEUTICA:

Antihipertensivo y vasodilatador periférico. Antiagregante plaquetario.

INDICACIONES:

Infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST: utilizado dentro de las 24 horas del inicio del cuadro, el tratamiento con Lisinopril mejora la supervivencia de los pacientes con infarto agudo de miocardio hemodinámicamente estables. Este tratamiento debe ser complementado con antiagregación plaquetaria basada en el uso de aspirina, así como con nitritos, beta-bloqueantes y/o trombolíticos, acorde a las recomendaciones habituales en estos casos.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:**Mecanismo de acción:****Lisinopril:**


El Lisinopril es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Químicamente es un derivado peptídico sintético activo por vía oral, con acción inhibitoria prolongada sobre la actividad de la enzima convertidora de angiotensina I en angiotensina II. Los efectos beneficiosos del Lisinopril en hipertensión arterial y en insuficiencia cardíaca, dependen esencialmente de la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que resulta en un efecto vasodilatador periférico al disminuir los niveles de angiotensina II circulante. No obstante, el Lisinopril posee acción antihipertensiva aún en pacientes con bajos niveles de actividad renínica. Debido a la similitud entre la ECA y la quininasa, el efecto farmacológico de los inhibidores de la ECA podría también estar relacionado con la inhibición de la degradación de bradiquinina, que resulta ser un potente péptido endógeno vasodilatador periférico. La disminución de la secreción de aldosterona puede acompañarse de un pequeño incremento del potasio sérico (generalmente no mayor a 0,5 mEq/L en pacientes con función renal conservada). La disminución de la angiotensina II circulante conduce a un incremento variable de la actividad renínica plasmática.

En pacientes hipertensos, el Lisinopril produce una disminución de similar magnitud en la presión arterial sistólica y diastólica, disminuyendo la resistencia arterial periférica sin producir taquicardia refleja. El efecto antihipertensivo máximo se obtiene 6 horas luego de la dosis y persiste durante 24 horas con una única toma diaria. La magnitud del efecto antihipertensivo es dosis dependiente. La evaluación de la respuesta terapéutica puede requerir 2 a 4 semanas de tratamiento continuo con Lisinopril, debiendo efectuarse de esta manera los ajustes sucesivos de la posología. El efecto antihipertensivo así obtenido no se modifica durante la terapia a largo plazo, y no se acompaña de un efecto hipertensivo rebote ante la suspensión brusca del fármaco.

En pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con digital y diuréticos, la adición de Lisinopril produjo una disminución sustancial de la presión capilar pulmonar y de la resistencia vascular sistémica, con incremento del volumen minuto cardíaco y sin



IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Ejecutiva Técnica



IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado



Miembro del Grupo Teva

cambios en la frecuencia cardíaca. Asimismo mejoraron los signos y síntomas tales como edema, rales, y disnea paroxística nocturna.

En un estudio multicéntrico, randomizado, comparativo con placebo, involucrando más de 19.000 pacientes (GISSI-3), la administración de Lisinopril dentro de las 24 horas iniciales de un cuadro de infarto agudo de miocardio en enfermos hemodinámicamente estables, ha demostrado disminuir el riesgo de mortalidad temprana (6 semanas) en relación al placebo. En dicho estudio, Lisinopril y placebo fueron administrados complementando el tratamiento de base habitualmente indicado, incluyendo trombolíticos, aspirina, beta-bloqueantes y nitritos.

Aspirina:

Su efecto antiagregante plaquetario se debe a la inhibición de la ciclooxigenasa plaquetaria y consecuentemente del tromboxano A₂, un potente vasoconstrictor e inductor de la agregación de los trombocitos. Este efecto de la aspirina se obtiene con una dosis diaria de 50 a 325 mg/día, y se mantiene a lo largo de los 7 días de vida de la plaqueta. El grupo acetilo de la molécula de aspirina es el responsable de la inactivación de la ciclooxigenasa por la vía de la acetilación. En dosis elevadas la aspirina es un agente antiinflamatorio que bloquea la síntesis de los mediadores inflamatorios vía inhibición de la ciclooxigenasa en tejidos periféricos.

Farmacocinética:**Lisinopril:**

Luego de la administración oral, el Lisinopril alcanza la concentración plasmática máxima aproximadamente en 7 horas. La absorción promedio de Lisinopril es de un 25%, con una amplia variación interindividual para las dosis investigadas (5 a 80 mg). La biodisponibilidad en pacientes con infarto agudo de miocardio es similar a la de los voluntarios sanos, pero disminuye levemente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. La absorción intestinal de Lisinopril no se ve influenciada por los alimentos. Bajo tratamiento crónico la vida media del Lisinopril es aproximadamente de 12 horas. El Lisinopril no sufre metabolización hepática y es excretado como tal por orina. El deterioro de la función renal disminuye la eliminación del Lisinopril, pero este efecto se hace clínicamente relevante cuando la filtración glomerular es menor a 30 ml/min, incrementándose en estos casos los niveles plasmáticos en el pico y el valle de la dosis. En los pacientes ancianos el nivel plasmático y el área bajo la curva de Lisinopril pueden hasta duplicar los valores observados en pacientes jóvenes. El Lisinopril puede ser removido por hemodiálisis.

Aspirina:

Absorción: En general, la aspirina se libera bien y en forma inmediata, y se absorbe completamente por el tracto gastrointestinal (GI). Luego de su absorción, la aspirina es hidrolizada a ácido salicílico con niveles pico plasmáticos que ocurren dentro de 1-2 horas de la dosis (ver Farmacocinética-metabolismo). El rango de absorción desde el tracto gastrointestinal depende de la forma de dosificación, la presencia o ausencia de alimentos, el pH gástrico (la presencia o ausencia de antiácidos gastrointestinales o agentes buffer), y otros factores fisiológicos.

Distribución: El ácido salicílico se distribuye extensamente por los tejidos blandos y en los fluidos del cuerpo, incluido en Sistema Nervioso Central (SNC), leche materna y tejido fetal. Las mayores concentraciones se encuentran en el plasma, hígado, corteza renal, corazón y pulmones. La ligadura a proteínas del salicilato es dependiente de la concentración, no lineal. A concentraciones bajas (<100 mcg/mL), aproximadamente el 90% del salicilato en plasma se liga a la albúmina, mientras que a mayores concentraciones (>400 mcg/mL), sólo cerca del 75% se liga. Los signos tempranos de sobredosis con salicilatos (salicilismo), incluyen tinnitus (sonidos agudos en los oídos), y ocurren con concentraciones plasmáticas de aproximadamente 200 mcg/mL. Los efectos tóxicos severos se asocian con niveles >400 mcg/mL (ver Reacciones Adversas y Sobredosis).

Metabolismo: La aspirina es rápidamente hidrolizada en plasma a ácido salicílico, tanto que los niveles en plasma de aspirina son esencialmente indetectables 1-2 horas

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

después de su administración. El ácido salicílico se conjuga primariamente en el hígado en forma de ácido salicilúrico, un glucurónido fenólico, un ácido glucurónico, y un número de metabolitos menores. El ácido salicílico tiene una vida media plasmática de aproximadamente 6 horas. El salicilato metabolizado es saturable, y el aclaramiento total en el organismo disminuye a concentraciones séricas altas debido a la capacidad limitada del hígado para formar el ácido salicilúrico y el glucurónido fenólico. Después de las dosis tóxicas (10-20 g), la vida media en plasma se puede incrementar por arriba de 20 horas.

Eliminación: La eliminación del ácido salicílico sigue una cinética de orden cero; (por lo que el rango de eliminación de la droga es constante en relación a la concentración en plasma). La excreción renal de la droga sin cambios depende del pH urinario. Cuando el pH urinario crece por arriba de 6.5, el clearance renal del salicilato libre se incrementa de <5% a >80%. La alcalinización de la orina es un factor fundamental en el manejo de la sobredosis de salicilato (ver Sobredosis). Siguiendo la dosis terapéutica, aproximadamente el 10% encontrado se excreta en orina como ácido salicílico, el 75% como ácido salicilúrico y 10% como fenólico, y 5% como ácidos glucurónidos del ácido salicílico.

POSOLOGIA. DOSIFICACION/ MODO DE ADMINISTRACION:

Dentro de las primeras 24 horas del inicio de los síntomas de un infarto agudo de miocardio y en pacientes hemodinámicamente estables, la dosis habitualmente recomendada de Lisinopril es de 5 mg en una única toma, seguida de otros 5 mg a las 24 horas y de 10 mg a las 48 horas, continuando posteriormente con 10 mg/día durante al menos las 6 semanas siguientes al evento. En pacientes con presión arterial sistólica igual o menor a 120 mm Hg durante los 3 primeros días siguientes al infarto, la dosis inicial debe ser de 2,5 mg/día. Si se presentara hipotensión arterial (presión sistólica igual o menor a 100 mmHg), la dosis de mantenimiento debe ser de 5 mg/día, pudiendo efectuarse reducciones temporarias a 2,5 mg/día. Si ocurriera hipotensión prolongada (presión sistólica menor a 90 mm Hg durante más de 60 minutos), la terapia con Lisinopril debe ser discontinuada. En pacientes con infarto agudo de miocardio y disfunción renal (creatinina sérica mayor a 2 mg/dl) el tratamiento debe iniciarse con precaución. En pacientes con insuficiencia renal se recomienda el siguiente esquema posológico:

Clearance de creatinina mayor a 30 ml/min: mantener el esquema posológico inicial recomendado, siendo la dosis de mantenimiento de 10 mg por día.

Clearance de creatinina menor a 30 ml/min y mayor a 10 ml/min: mantener el esquema posológico inicial recomendado para las primeras 24 horas, siendo de 5 mg por día la dosis recomendada a las 48 horas y en el mantenimiento.

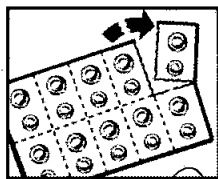
Clearance de creatinina menor a 10 ml/min (usualmente en hemodiálisis): la dosis de inicio y mantenimiento debe ser de 2,5 mg/día, ajustando el intervalo posológico acorde a la respuesta terapéutica.

La dosis de aspirina usualmente recomendada es de 1 comprimido de 162 mg una vez por día.

Los pacientes deben recibir además la terapéutica habitual para el infarto agudo de miocardio que puede incluir beta bloqueantes, trombolíticos y nitritos, entre otros fármacos.

Cómo se administra TENSOPRIL Cor

La dosis diaria recomendada de TENSOPRIL Cor está compuesta por un comprimido de Lisinopril 2,5 mg ó 5 mg ó 10 mg ó 20 mg (color blanco) según la concentración indicada por su médico, y un comprimido recubierto de Aspirina 162 mg (color rojo).



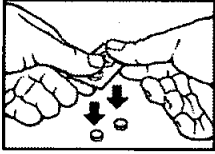
1. Corte el blister de aluminio por la línea troquelada. Cada sector contiene la dosis diaria recomendada de TENSOPRIL Cor.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Фармацевтична Търговска

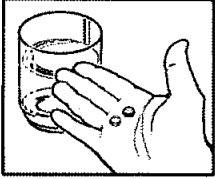
IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA

Miembro del Grupo Teva



2. Presione sobre las burbujas para liberar los comprimidos (blanco y rojo).



3. Ingiera conjuntamente el comprimido de Lisinopril (blanco) y el comprimido recubierto de Aspirina (rojo) en una única toma, en el momento del día que le indique su médico.

CONTRAINDICACIONES:

Lisinopril:

Pacientes con hipersensibilidad conocida al producto, o con historia de angioedema relacionado al tratamiento previo con otros inhibidores de la ECA. El Lisinopril no debe ser utilizado durante el embarazo, debido a que los inhibidores de la ECA pueden provocar injuria y aún muerte fetal. No debe administrarse durante la lactancia.

Aspirina:

La aspirina está contraindicada en pacientes con alergia conocida a las drogas antiinflamatorias no esteroideas, y en pacientes con asma, rinitis y pólipos nasales con hipersensibilidad conocida a la aspirina. En estos pacientes la aspirina puede causar urticaria severa, angioedema, o broncoespasmo. La aspirina no debe ser empleada en pacientes anticoagulados (acenocumarol, warfarina, heparina, etc.) debido al incremento del riesgo de sangrado. Los pacientes con sangrado digestivo o úlcera péptica activa deben evitar el uso de aspirina.

La aspirina no debería usarse en niños o adolescentes que cursen infecciones virales, con o sin fiebre, debido al riesgo de desarrollar síndrome de Reye.

ADVERTENCIAS:

Lisinopril

Reacciones anafilácticas y angioedema: debido a que los inhibidores de la ECA afectan el metabolismo de sustancias eicosanoides y bradiquinina, los pacientes que los reciben pueden sufrir una variedad de reacciones adversas relacionadas a este efecto. El angioedema de la cara, las extremidades, labios, lengua, glotis y laringe, han sido reportados en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la ECA incluyendo al Lisinopril. Estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, encontrándose con un mayor riesgo de sufrir angioedema aquellos pacientes con antecedentes previos de anafilaxia no relacionada al uso de inhibidores de la ECA. Una reacción anafilactoide aguda y potencialmente grave ha sido reportada en pacientes dializados con membrana de alto flujo, quienes eran tratados concomitantemente con un inhibidor de la ECA. En tales pacientes debe suspenderse inmediatamente la diálisis. Ante la presencia de reacciones anafilácticas o angioedema el tratamiento con Lisinopril debe ser suspendido, instaurándose la terapéutica apropiada hasta la resolución de los síntomas. El uso de antihistamínicos puede ser útil en casos leves de angioedema de la cara o los labios, pero cuando existe compromiso de la lengua, la laringe o la glotis debe utilizarse solución de epinefrina 1:1000 por vía subcutánea, y tomar las medidas de prevención necesarias para evitar accidentes fatales por obstrucción de la vía aérea. Reacciones anafilactoides súbitas y potencialmente fatales han sido reportadas en pacientes en hemodiálisis utilizando membranas de alto flujo y bajo tratamiento con inhibidores de la ECA. En estos casos la

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Píldora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

hemodiálisis debe ser inmediatamente suspendida, instaurándose la terapéutica apropiada al cuadro.

Angioedema intestinal: el angioedema intestinal ha sido reportado en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, aun en casos sin historia previa de angioedema facial. En estos casos los síntomas desaparecieron después de suspender el tratamiento.

Reacción anafilactoide: han sido reportados casos de reacciones anafilactoides de cierta gravedad en pacientes a quienes se comenzó un tratamiento de desensibilización con hymenoptera venom mientras recibían un inhibidor de la ECA. Reacciones anafilactoides han sido reportadas en pacientes bajo aféresis de lipoproteínas de baja densidad con absorción de sulfato de dextran.

Hipotensión: los cuadros de hipotensión excesiva son raros en pacientes con hipertensión no complicada. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar cuadros de hipotensión excesiva relacionada al uso de inhibidores de la ECA, son aquéllos que presentan alguna o varias de las siguientes condiciones: insuficiencia cardíaca con presión sistólica menor a 100 mm Hg, hiponatremia, terapia con altas dosis de diuréticos, severa depleción de volumen de cualquier etiología, hemodiálisis, hipertensión severa dependiente de renina. Estas situaciones deben ser consideradas antes de iniciar el tratamiento o ante el incremento de la dosis de Lisinopril. En pacientes con infarto agudo de miocardio, el tratamiento con Lisinopril se acompañó de una mayor incidencia de hipotensión en relación al placebo (estudio GISSI-3). En pacientes con infarto agudo de miocardio e inestabilidad hemodinámica no debe emplearse el Lisinopril.

Leucopenia/neutropenia/agranulocitosis: raramente se ha observado en pacientes tratados con Lisinopril la presencia de leucopenia y neutropenia, no pudiendo establecerse una relación causal cierta con el fármaco. De todas maneras es aconsejable efectuar un monitoreo periódico de la fórmula sanguínea, especialmente en pacientes con insuficiencia renal y/o enfermedades del colágeno.

Insuficiencia hepática: raramente los inhibidores de la ECA han sido asociados con ictericia colestática y fallo hepático agudo, no habiéndose aclarado la causa de este síndrome. Por tal motivo, en los pacientes en que se presente ictericia o elevación de las enzimas hepáticas el tratamiento con estas drogas debe ser suspendido.

Morbimortalidad fetal/neonatal: los inhibidores de la ECA pueden causar morbilidad y mortalidad fetal y neonatal cuando son administrados en mujeres gestantes. Cuando un embarazo ocurre se debe discontinuar inmediatamente los inhibidores de la ECA. En estudios retrospectivos ha sido mostrado que los niños de madres quienes habían sido tratadas con un inhibidor de la ECA durante el primer trimestre del embarazo tenían un riesgo incrementado de malformaciones congénitas, comparado con niños cuyas madres no fueron expuestas a la droga.

El uso de inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo ha sido asociado con injuria fetal y neonatal incluyendo hipotensión, hipoplasia craneal, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible y muerte.

También han sido reportados oligohidramnios, presumiblemente resultante de una disminución en la función renal fetal. El oligohidramnios ha sido asociado con contracturas de los miembros en el feto, deformaciones craneofaciales, hipoplasia pulmonar, nacimientos prematuros, retardo en el crecimiento intrauterino y ductus arterioso. Los niños nacidos con una historia de exposición intrauterina a un inhibidor de la ECA deben ser cuidadosamente observados por peligro de hipotensión, oliguria e hiperkalemia. Si ocurre oliguria la atención debe ser dirigida a mantener la presión sanguínea y la perfusión renal. Una transfusión o diálisis puede ser requerida como medio de revertir la hipotensión y/o la función renal alterada. Lisinopril ha sido removido de la circulación neonatal por diálisis peritoneal.

Aspirina:

Los pacientes que consumen 3 o más medidas de alcohol todos los días deben ser advertidos acerca de un incremento del riesgo de sangrado mientras toman aspirina. La aspirina también aumenta el riesgo de sangrado en los pacientes con trastornos de la


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Firma Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

hemostasia (hemofilia, enfermedad hepática o deficiencia de vitamina K). Aunque síntomas gastrointestinales menores, como dispepsia, son habituales y pueden ocurrir durante la terapia con aspirina, los médicos deben estar alertas en relación a la posibilidad de ulceración y sangrado digestivos, aún en ausencia de síntomas gastrointestinales previos.

PRECAUCIONES:

Lisinopril:

Estenosis aórtica/cardiomiopatía hipertrófica: al igual que con todos los vasodilatadores Lisinopril debe ser administrado con precaución en pacientes con obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Deterioro de la función renal: en pacientes con hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, o infarto agudo de miocardio, la función renal debe ser siempre evaluada antes de iniciar la terapia con inhibidores de la ECA. Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona por los inhibidores de la ECA, deben ser considerados los cambios que pudieran ocurrir en la función renal en sujetos susceptibles. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa cuya función renal depende de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la ECA (incluyendo al Lisinopril) puede asociarse con oliguria, elevación de la urea, y raramente con fallo renal agudo. En pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal uni o bilateral puede ocurrir una elevación de la creatinina sérica, potencialmente reversible al discontinuar la terapia. En este tipo de pacientes, la función renal debe ser estrechamente vigilada durante las primeras semanas de tratamiento con inhibidores de la ECA. En pacientes con hipertensión o insuficiencia cardíaca sin enfermedad vascular renal preexistente, se han observado incrementos leves y transitorios de la urea y la creatinina séricas, especialmente cuando el Lisinopril ha sido utilizado concomitantemente con diuréticos. En estas situaciones puede requerirse la reducción de la dosis del Lisinopril o del diurético, o la suspensión de la terapia con una o ambas drogas. Los pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con Lisinopril mostraron una mayor incidencia de disfunción renal en relación al placebo (estudio GISSI-3). Por lo tanto, el Lisinopril debe ser empleado con precaución en pacientes con infarto agudo de miocardio y deterioro de la función renal (creatininemia mayor a 2 mg/dl). En estos casos, si bajo tratamiento con lisinopril la concentración de creatinina sérica se incrementara al doble del nivel basal o excediera los 3 mg/dl, debe considerarse la suspensión de la terapia con dicho inhibidor de la ECA.

Hiperkalemia: en estudios clínicos, la presencia de hiperkalemia (potasio sérico mayor a 5.7 mEq/L) se observó en el 2,2 % de los pacientes hipertensos, y 4,8% de los pacientes con insuficiencia cardíaca. En la mayoría de los casos fueron valores aislados, resolviéndose la hiperkalemia al suspender el tratamiento. La hiperkalemia resultó la causa de la suspensión de la terapia con Lisinopril en el 0,1% de los hipertensos, 0,6% de los pacientes con insuficiencia cardíaca, y 0,1% de los pacientes con infarto agudo de miocardio. Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia incluyeron: insuficiencia renal, diabetes mellitus, uso de diuréticos ahorradores de potasio, o de suplementos de potasio.

Tos: probablemente debido a la inhibición de la degradación de bradiquinina endógena, se ha reportado la presencia de tos seca en relación al uso de inhibidores de la ECA. Este síntoma desaparece con la suspensión de la terapia, debiendo siempre considerarse la posibilidad de otras causas etiológicas.

Cirugía/Anestesia: en pacientes sometidos a cirugía mayor o bajo anestesia con agentes que producen hipotensión, el Lisinopril puede bloquear la síntesis de angiotensina II compensatoria a la liberación de renina. Si ocurriera hipotensión por este mecanismo, la misma puede ser corregida con expansión de volumen.

Interacciones: los pacientes tratados con diuréticos pueden ocasionalmente experimentar una excesiva reducción de la presión arterial al inicio de la terapia con

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
DIRECCION TECNICA

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

Lisinopril. En caso de tratamiento preexistente con diuréticos, se recomienda iniciar la terapia con Lisinopril en dosis de 5 mg/día y vigilar cuidadosamente la presión arterial hasta que se haya estabilizado. La posibilidad de hipotensión excesiva puede ser prevenida suspendiendo el diurético o incrementando la ingesta de sal, antes de iniciar la terapia con Lisinopril. El uso de diuréticos en pacientes bajo tratamiento con Lisinopril produce generalmente un efecto antihipertensivo adicional, pudiendo eventualmente ser necesaria la reducción de la dosis del inhibidor de la ECA. El uso regular de indometacina puede asociarse a una disminución del efecto antihipertensivo del Lisinopril. El Lisinopril ha sido utilizado con digital o nitratos sin interacciones adversas significativas. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes cuando el Lisinopril fue empleado conjuntamente con propranolol o hidroclorotiazida. El Lisinopril atenúa la pérdida urinaria de potasio provocada por los diuréticos tiazídicos. El uso de Lisinopril junto con diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtirene, amiloride) o suplementos de potasio, puede producir incrementos significativos del potasio sérico. En estos casos debe realizarse un frecuente monitoreo de la kalemia. El Lisinopril no debe utilizarse conjuntamente con diuréticos ahorradores de potasio en pacientes con insuficiencia cardíaca. Se ha reportado toxicidad por litio en pacientes que reciben concomitantemente drogas que causan eliminación de sodio, incluyendo a los inhibidores de la ECA. Es aconsejable la determinación frecuente de los niveles séricos de litio en caso de uso conjunto de ambas drogas. La toxicidad por litio es reversible al discontinuar el litio y los inhibidores de la ECA. Estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de un inhibidor de la ECA y un antidiabético (insulina o agentes hipoglucemiantes orales) pueden producir una disminución de la glucosa con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno parece ser mas frecuentes en pacientes con alteración renal. En pacientes diabéticos tratados con insulina o con hipoglucemiantes orales se debe monitorear la glucemia especialmente en el primer mes del tratamiento con un inhibidor de la ECA. En algunos pacientes con compromiso de la función renal quienes están siendo tratados con AINEs (Anti Inflamatorio No Esteroide) puede resultar en un deterioro de la función renal posterior. Estos efectos son usualmente reversibles. Las sales de oro usadas concomitantemente con un inhibidor de la ECA pueden, aunque raramente, producir reacciones nitritoides (eritema facial, nauseas, vómitos e hipotensión)

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad: evidencias experimentales indican que el Lisinopril carece de efectos carcinogénicos y mutagénicos. No se han observado efectos adversos sobre la capacidad reproductiva de ratas y ratones tratados con Lisinopril en dosis de hasta 300 mg/kg/día.

Embarazo: el uso de inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo ha sido asociado con injuria fetal y neonatal, incluyendo hipotensión, hipoplasia craneana, anuria, insuficiencia renal reversible e irreversible, y muerte. Se ha reportado también oligohidramnios (resultante de la disfunción renal fetal) que podría ser la causa de la contractura de los miembros, la deformidad cráneo-facial y la hipoplasia pulmonar observadas en el feto. Otras alteraciones reportadas incluyen: parto prematuro, retardo del crecimiento intrauterino y ductus arterioso persistente, aunque su asociación con los inhibidores de la ECA no es clara. Aún cuando todas estas alteraciones fetales parecieran no producirse cuando la exposición a los inhibidores de la ECA se limita al primer trimestre del embarazo, es razonable contraindicar el uso de estas drogas durante toda la gestación. Las pacientes mujeres con posibilidad de embarazo deben ser advertidas de las consecuencias de un inhibidor de la ECA durante la gestación. Estas pacientes deberán reportar el embarazo a su medico tan rápido como sea posible.

Lactancia: debido a que no se conoce si el Lisinopril es excretado en la leche humana, y considerando las potenciales reacciones adversas que podría producir en el lactante, el uso de esta droga esta contraindicado durante la lactancia.


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
PROMOTORA TÉCNICA


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

Uso en pediatría: no se ha demostrado la seguridad ni efectividad del Lisinopril en niños menos de 6 años, desaconsejándose su empleo en este grupo etario. En pacientes entre 6 y 16 años ha sido demostrado un efecto antihipertensivo del Lisinopril.

Uso en ancianos: habitualmente la respuesta de la presión arterial y los efectos adversos observados con Lisinopril son similares en pacientes jóvenes y ancianos. Sin embargo, los estudios farmacocinéticos indican que el área bajo la curva de Lisinopril puede ser sustancialmente mayor en los ancianos, de manera que el ajuste de la posología deberá efectuarse tomando este hecho en consideración.

Aspirina:

Interacciones medicamentosas:

Inhibidores de las enzimas convertidoras de angiotensina (ACE): Los efectos hiponatémicos e hipotensores de los inhibidores ACE pueden disminuir por la administración concomitante de aspirina y antiinflamatorios no esteroides.

Acetazolamida: El uso concurrente de aspirina y acetazolamida puede elevar las concentraciones séricas de acetazolamida debido a que compiten por la secreción renal tubular.

Terapia anticoagulante (heparina y warfarina): Los pacientes bajo terapia de anticoagulación incrementan el riesgo de sangrado debido a la interacción droga-droga y el efecto sobre las plaquetas. La aspirina puede desplazar a la warfarina desde los sitios de ligadura de la proteína, prolongando los tiempos de protrombina y el tiempo de sangrado. La aspirina puede incrementar la actividad anticoagulante de heparina, incrementando el riesgo de sangrado.

Anticonvulsivantes: El salicilato puede desplazar de su unión a las proteínas a la fenitoína y ácido valproico, llevando a una disminución en la concentración total de fenitoína y un incremento en los niveles séricos del ácido valproico.

Betabloqueantes: Los efectos hipotensores de los betabloqueantes pueden bajar por la administración concomitante de aspirina debido a la inhibición renal de prostaglandinas, llevando a una disminución en el flujo sanguíneo renal y a retención de salina y de fluidos.

Diuréticos: La efectividad de los diuréticos en pacientes con enfermedad renal o cardiovascular subyacente puede disminuir por la administración concomitante de aspirina debido a la inhibición de las prostaglandinas renales, llevando a una disminución en el flujo sanguíneo renal y a retención salina y de fluidos.

Metotrexate: El salicilato puede inhibir el clearance renal de metotrexate, provocando toxicidad en la médula ósea, especialmente en ancianos o pacientes con deterioro de la función renal.

Drogas antiinflamatorias no esteroides (AINEs): El uso concurrente de aspirina con otros AINEs debe evitarse porque podría incrementar el riesgo de sangrado o deteriorar la función renal.

Hipoglucemiantes orales: Las dosis moderadas de aspirina pueden incrementar la efectividad de los hipoglucemiantes orales, llevando a una hipoglucemia.

Agentes uricosúricos (probenecid y sulfipirazona): Los salicilatos antagonizan la acción uricosúrica de los agentes uricosúricos.

Insuficiencia renal y hepática: se debe evitar el uso de aspirina en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática severas.

Pruebas de laboratorio: La aspirina puede vincularse con elevación de enzimas hepáticas, urea y creatinina sérica; hiperkalemia, proteinuria y prolongación del tiempo de sangría.

Embarazo: La mujer embarazada debe tomar aspirina sólo si es necesario. Debido a los efectos conocidos de los AINE's sobre el sistema cardiovascular fetal (cierre del ductus arterious), el uso durante el tercer trimestre del embarazo debe evitarse.

Trabajo de parto y nacimiento: La aspirina debe evitarse durante la semana previa a la fecha del nacimiento y durante el trabajo de parto porque puede causar mayor

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Pirámida Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

hemorragia durante el parto y prolongar el trabajo de parto debido a la inhibición de las prostaglandinas.

Lactancia: Las madres que estén amamantando deben evitar el uso de aspirina porque el salicilato se excreta en la leche materna.

EFECTOS ADVERSOS:

Lisinopril:

En ensayos clínicos controlados en pacientes con hipertensión o con insuficiencia cardíaca, el Lisinopril ha sido en general bien tolerado siendo la mayoría de los efectos adversos de carácter leve y transitorios.

Cardiovasculares: ocasionalmente hipotensión arterial. Raramente se han reportado angor pectoris, infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares relacionados a hipotensión excesiva en pacientes de riesgo, embolia pulmonar, arritmias cardíacas, palpitaciones, disnea paroxística nocturna, edemas y ataques isquémicos transitorios.

Digestivos: ocasionalmente náuseas, vómitos y diarrea. Raramente dispepsia, pancreatitis, hepatitis, ictericia y aumento de las enzimas hepáticas (ver ADVERTENCIAS), dolores espasmódicos abdominales, constipación, flatulencia, sequedad bucal.

Trastornos del metabolismo y nutrición: muy poco frecuentes: hipoglucemia.

Renales: incrementos leves de la urea y la creatinina sérica, reversibles con la suspensión del tratamiento, fueron observados en el 2% de los pacientes con hipertensión arterial, (más frecuentemente en pacientes con estenosis de la arterial renal; ver PRECAUCIONES), y en un 11% de los pacientes con insuficiencia cardíaca tratados conjuntamente con diuréticos. Raramente se ha observado oligoanuria y fallo renal agudo.

Electrolitos séricos: la hiperkalemia ha sido observada en el 2,2% de los hipertensos y 4,8% de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia son: insuficiencia renal, diabetes mellitus, uso de diuréticos ahorradores de potasio, o de suplementos de potasio (ver PRECAUCIONES).

Musculoesqueléticos: raramente calambres, artritis, artralgias.

Neurológicos/Psiquiátricos: ocasionalmente cefalea y vértigo. Raramente parestesias, ataxia, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, irritabilidad y neuropatía periférica.

Respiratorios: ocasionalmente tos seca y congestión nasal. Raramente broncoespasmo, derrame pleural, epistaxis, laringitis, hemoptisis, e infecciones respiratorias.

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo: poco frecuentes: disminuciones en la hemoglobina, disminuciones en el hematocrito. Muy poco frecuentes: depresión de la médula ósea, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis (ver Advertencias), anemia hemolítica, linfadenopatía, enfermedad autoinmune.

Piel: ocasionalmente rash cutáneo. Raramente urticaria, alopecia, fotosensibilidad, pénfigo. Prurito. Poco frecuentes: hipersensibilidad, (ver Advertencias), psoriasis, herpes zoster, infecciones de la piel, eritema, flushing, diaforesis, seudo linfoma cutáneo. Otras reacciones severas de la piel han sido reportadas raramente incluyendo necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Steven Johnson. Se ha informado un complejo de síntomas que puede incluir uno o más de lo siguiente: fiebre, vasculitis, mialgia, artralgia/artritis, anticuerpos antinucleares (ANA) positivo, porcentaje de sedimentación de glóbulos rojos elevado (ESR), eosinofilia y leucocitosis, rash, fotosensibilidad o también pueden ocurrir otras manifestaciones dermatológicas.

Urogenitales: raramente impotencia y disminución de la libido.

Angioedema: el angioedema ha sido reportado en el 0,1% de los pacientes tratados con Lisinopril. Debe tenerse presente que el edema laríngeo constituye una urgencia médica ya que puede ser fatal. Ante la presencia de angioedema el Lisinopril debe ser inmediatamente suspendido.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
DIRECCION TECNICA

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

Aspirina:

Muchas reacciones adversas debidas a la ingesta de aspirina son dosis-dependientes. La siguiente es una lista de reacciones adversas que se reportaron en la literatura

Cuerpo como un todo: fiebre, hipotermia, sed.

Cardiovascular: disrritmias, hipotensión, taquicardia.

Sistema Nervioso Central: agitación, edema cerebral, coma, confusión, vértigo, dolor de cabeza, hemorragia subdural o hemorragia intracraneal, letargia, convulsiones.

Fluidos y electrolitos: deshidratación, hiperkalemia, acidosis metabólica, alcalosis respiratoria.

Gastrointestinal: dispepsia, sangrado GI, ulceración y perforación, náusea, vómitos, elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas, hepatitis, Síndrome de Reye, pancreatitis.

Hematológicos: prolongación del tiempo de protrombina, coagulación intravascular diseminada, coagulopatía, trombocitopenia.

Hipersensibilidad: anafilaxia aguda, angioedema, asma, broncoespasmo, edema laríngeo, urticaria.

Musculoesquelético: rabdomiólisis.

Metabólico: hipoglucemia (en niños), hiperglucemia.

Reproductivo: embarazo y trabajo de parto prolongado, feto muerto, bajo peso en recién nacidos, sangrado antes del parto y post-parto.

Respiratorio: hiperpnea, edema pulmonar, taquiapnea.

Sentidos especiales: pérdida auditiva, tinnitus. Los pacientes con pérdida elevada de la frecuencia auditiva pueden tener dificultades al percibir tinnitus. En estos pacientes, el tinnitus no debe ser usado como un indicador clínico de salicilismo.

Urogenital: Nefritis intersticial, necrosis papilar, proteinuria, insuficiencia y falla renal.

Abuso y dependencia de droga: La aspirina no es narcótica. No se conoce el potencial para adicción asociado al uso de aspirina.

SOBREDOSIFICACION:

Lisinopril:

Aún no se han descrito casos en que haya habido sobredosis no tratada. La manifestación potencialmente más importante es la hipotensión arterial, la cual puede ser tratada con perfusión de solución salina normal por vía intravenosa. El Lisinopril puede ser removido mediante hemodiálisis.

En caso de sobredosis, el tratamiento, que debe iniciarse sin demoras, es sintomático y de sostén, debiendo llevarse a cabo en una unidad de terapia intensiva cardiológica. Deberá inducirse el vómito, tomando las precauciones adecuadas para evitar la aspiración del mismo, especialmente en el caso de niños. No debe inducirse el vómito en pacientes con alteraciones de la conciencia o en niños de un año. Con posterioridad a la emesis se puede intentar la absorción de la droga restante en el estómago con carbón activado. Si no se puede inducir el vómito o ello está contraindicado, efectuar lavado gástrico.

Aspirina:

La toxicidad por salicilato puede ser consecuencia de la ingestión aguda (sobredosis) o de la intoxicación crónica. Los signos tempranos de sobredosis por salicilato (salicilismo), incluyendo tinnitus (campanilleo en los oídos) ocurren con concentraciones plasmáticas aproximadas de 200 mcg /mL. Las concentraciones plasmáticas de aspirina cercanas a 300 mcg/mL son claramente tóxicas. Los efectos de la toxicidad severa se asocian con niveles de 400 mcg/mL. La dosis letal de aspirina en adultos no se conoce con certeza pero podría ser de alrededor de 30 g. Ante una sobredosis real o sospechada debe contactarse un centro de intoxicaciones inmediatamente. Signos y síntomas: la sobredosis aguda provoca alteraciones severas del estado ácido base y de los electrolitos y puede complicarse con hipertermia y deshidratación. Alcalosis respiratoria ocurre mientras el paciente presenta hiperventilación pero es rápidamente seguido por acidosis metabólica.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
MIRIAM TÉCNICA

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

Tratamiento de la sobredosis

Consiste principalmente en el soporte de las funciones vitales, incrementar la eliminación de salicilato y corregir las alteraciones del estado ácido base. El vaciado o lavado gástrico se recomienda tan rápido como sea posible luego de la ingestión aún cuando el paciente haya vomitado espontáneamente. Después del lavado gástrico y/o del vómito la administración de carbón activado es beneficiosa si han pasado menos de 3 hs. desde la ingestión. La adsorción con carbón activado no debe ser empleada antes del vómito o del lavado gástrico. La severidad de la intoxicación por aspirina se determina a través de la medición de los niveles sanguíneos de salicilato. El estado ácido base debe ser seguido cuidadosamente a través de múltiples mediciones de gases y pH sanguíneos. En casos severos la hipertermia y la hipovolemia son dos factores severos a tratar inmediatamente para resguardar la vida. En los niños la hipertermia debe ser manejada rápidamente con medios físicos. La reposición de fluidos debe ser administrada por vía intravenosa y aumentada con la corrección de la acidosis. Las concentraciones de electrolitos y pH plasmáticos deben ser monitoreadas para promover una diuresis alcalina de salicilato si la función renal es normal. La infusión de glucosa puede ser requerida para controlar la hipoglucemia. Debido a que el cilostazol se une extensamente a las proteínas plasmáticas, es improbable que la droga pueda ser removida por hemodiálisis o diálisis peritoneal. Sin embargo, la hemodiálisis puede ser útil para la remoción de la aspirina. El cambio de sangre a través de transfusiones puede estar indicado en infantes y en niños jóvenes.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666 / 2247; Hospital A. Posadas: (01) 654-6648 / 658 - 7777.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C y protegido de la luz.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 30 comprimidos de Lisinopril 2,5 mg. ó 5 mg. ó 10 mg. ó 20 mg. y 30 comprimidos recubiertos entéricos de Aspirina 162 mg.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificados Nros. 53.768, 37.864 y 40.058

IVAX ARGENTINA S.A.


Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISION:


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Membro Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado


TEVA
Miembro del Grupo Teva