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

DISPOSICIÓN Nº 1403

BUENOS AIRES, 18 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-022805-10-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto TRITACE HCT / RAMIPRIL - HIDROCLOROTIAZIDA forma farmacéutica y concentración: Comprimidos, Ramipril 5mg y 10 mg – Hidroclorotiazida 25mg, y 12.5mg, autorizado por el Certificado N° 44.766.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 103 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 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

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

DISPOSICIÓN Nº 1403

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 45 a 62, 64 a 81 y 83 a 100 para la Especialidad Medicinal denominada TRITACE HCT / RAMIPRIL - HIDROCLOROTIAZIDA forma farmacéutica y concentración: Comprimidos, Ramipril 5mg y 10 mg – Hidroclorotiazida 25mg, y 12.5mg,propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 44.766 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-022805-10-0

DISPOSICION Nº

gg 1403

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

PROYECTO DE PROSPECTO

TRITACE® HCT

RAMIPRIL – HIDROCLOROTIAZIDA 5/25 mg; 10/12,5 mg; 10/25 mg

Comprimidos ranurados – vía oral

VENTA BAJO RECETA INDUSTRIA ITALIANA

COMPOSICIÓN

- Cada comprimido ranurado 5/25 mg contiene:

Ramipril: 5 mg

Hidroclorotiazida: 25 mg

Excipientes: almidón pregelatinizado 64,4 mg; celulosa microcristalina 64,218 mg; estearilfumarato de sodio 0,500 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 0,882 mg.

- Cada comprimido ranurado 10/12,5 mg contiene:

Ramipril: 10 mg

Hidroclorotiazida: 12,5 mg

Excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa 1,764 mg; almidón pregelatinizado 27,689 mg; celulosa microcristalina 27,597 mg; óxido férrico rojo (E172) 0,040 mg; óxido férrico amarillo 0,160 mg; estearilfumarato de sodio 0,250 mg.

- Cada comprimido ranurado 10/25 mg contiene:

Ramipril: 10 mg

Hidroclorotiazida: 25 mg

Excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa 1,764 mg; almidón pregelatinizado 61,420 mg; celulosa microcristalina 61,236 mg; óxido férrico rojo (E172) 0,080 mg; estearilfumarato de sodio 0,500 mg.

NO UTILIZAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO SE ENCUENTRA INTACTA

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo indicado en pacientes en quienes resulta adecuada una terapia combinada (asociación de un inhibidor de la ECA y un diurético).

Código ATC: C09BA05

INDICACIONES

Para disminuir la presión en hipertensión arterial esencial, cuando está indicado el tratamiento con esta combinación de drogas.

Tritace® HCT no representa un tratamiento de elección para el hiperaldosteronismo primario.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

FARMACODINAMIA

Tritace® HCT posee efectos antihipertensivos y diuréticos. El ramipril y la hidroclorotiazida son utilizados individualmente o en combinación para la terapia antihipertensiva. Los efectos antihipertensivos de ambas sustancias son complementarios.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estevez
Farmacéutico - M.N. 13.585
Co-Director Técnico

Los efectos antihipertensivos de ambos componentes son aproximadamente aditivos, por cuanto la pérdida de potasio que acompaña la acción de hidroclorotiazida es atenuada a través del uso de ramipril.

- **Modo de acción**

Ramipril. El ramiprilato, metabolito activo de la pro-droga ramipril, inhibe la enzima dipeptidilcarboxipeptidasa I (sinónimos: enzima convertidora de angiotensina [ECA], quininasa II). En plasma y tejido, esta enzima cataliza la conversión de la angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora activa angiotensina II, y también la descomposición de la bradiquinina (activo vasodilatador). El hecho de que haya menor formación de angiotensina II y la inhibición de la degradación de bradiquinina provoca vasodilatación.

Como la angiotensina II también estimula la liberación de aldosterona, el ramiprilato provoca una reducción de la secreción de aldosterona. El aumento de la actividad de bradiquinina probablemente contribuye a los efectos cardioprotectores y endotelioprotectores observados en experimentos con animales. No se ha determinado aún en qué medida esto es también responsable de ciertos efectos no deseados (por ej., tos irritativa).

Los inhibidores de la ECA son efectivos hasta en pacientes con hipertensión con renina baja. La respuesta media a la monoterapia con un inhibidor de la ECA fue más baja en los pacientes hipertensos de raza negra (afrocaribeños, normalmente una población hipertensa de baja renina) que en los que no pertenecían a la misma.

Hidroclorotiazida. La hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. Inhibe la reabsorción de sodio y cloruro en el túbulo distal. El incremento de la excreción renal de estos iones es acompañado por un aumento en la producción total de orina (debido a la ligadura osmótica de agua). Mientras que la excreción de potasio y magnesio se incrementa, disminuye la excreción de ácido úrico. Dosis elevadas conducen a un incremento de la excreción de bicarbonatos y el tratamiento a largo plazo disminuye la excreción de calcio.

Los posibles mecanismos de acción antihipertensiva de la hidroclorotiazida podrían ser la modificación del balance de sodio, la reducción en el agua extracelular y en el volumen de plasma, un cambio en la resistencia vascular renal, como así también una reducción a la respuesta a norepinefrina y angiotensina II.

- **Características farmacodinámicas**

Ramipril. La administración de ramipril provoca una marcada reducción de la resistencia arterial periférica. En general, no se producen cambios importantes en el flujo renal plasmático y en la tasa de filtración glomerular.

La administración de ramipril en pacientes con hipertensión provoca reducción de la presión arterial supina y de pie sin aumento compensatorio de la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de los pacientes, la aparición del efecto antihipertensivo de una sola dosis se hace evidente 1 a 2 horas después de la administración oral. El efecto máximo de una dosis única se alcanza normalmente 3 a 6 horas después de la administración oral. El efecto antihipertensivo de una sola dosis dura normalmente 24 horas.

El efecto antihipertensivo máximo del tratamiento continuo con ramipril es generalmente evidente después de 3 a 4 semanas. Se ha demostrado que el efecto antihipertensivo se mantiene bajo tratamiento de largo plazo de 2 años de duración.

La interrupción abrupta de ramipril no produce un rápido y excesivo aumento por rebote en la presión arterial.

Hidroclorotiazida. La electrólisis y la excreción de agua comienzan aprox. 2 horas después de la administración, alcanzan su máximo entre 3 a 6 horas después y perduran de 6 a 12 horas.

El efecto antihipertensivo aparece luego de 3 ó 4 días, y puede continuar hasta una semana después de la suspensión de la terapia.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A
Hernán Estevez
Farmacéutico - M.N. 13.585
Co-Director Técnico

FOLIO 85 MESA DE ENTRADAS

Durante tratamientos prolongados, el efecto antihipertensivo también se observa con dosis más bajas que aquellas necesarias para el efecto diurético.
El efecto antihipertensivo se acompaña por leves incrementos en la fracción filtrada, la resistencia renal vascular y la actividad plasmática de la renina.
Las dosis elevadas de hidroclorotiazida causan disminución en el volumen de plasma, la tasa de filtración glomerular, el flujo renal plasmático y en la presión sanguínea arterial media.
Durante tratamientos prolongados a dosis bajas, el volumen de plasma permanece bajo mientras que la potencia cardíaca y la tasa de filtración glomerular retornan a los niveles anteriores al inicio del tratamiento. La presión sanguínea arterial media permanece baja y la resistencia vascular sistémica disminuye.
Los diuréticos tiazídicos pueden inhibir la lactancia.

- **Eficacia clínica/Estudios clínicos**

Ramipril Hidroclorotiazida

Hipertensión esencial leve a moderada

La eficacia de la combinación ramipril hidroclorotiazida se demostró en dos estudios que incluyeron pacientes con hipertensión esencial de leve a moderada.
El primer estudio (534 pacientes) fue un estudio de búsqueda de rango de dosis, comparando ramipril (2,5 mg a 10 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg o 25 mg) administrados solos o en combinación. Los tratamientos fueron dados durante seis semanas, luego de una fase de preinclusión con placebo de dos a cuatro semanas de duración. La eficacia fue evaluada mediante la medición de la reducción de la presión sanguínea en posición supina y de pie, desde el final de la fase de preinclusión con placebo al punto final del estudio (la última medición para cada paciente). Se confirmó que 10 mg de ramipril es una dosis antihipertensiva eficaz. El tratamiento combinado con ramipril e hidroclorotiazida produjo reducciones significativamente mayores de presión arterial que ramipril o hidroclorotiazida en monoterapia ($p<0,05$ para la mayoría de las comparaciones); ramipril 10 mg fue más eficaz combinado con 12,5 mg o 25 mg de hidroclorotiazida que cuando fue administrado solo. En general, las mayores disminuciones de la media en la presión arterial sistólica (PAS) y en la presión arterial diastólica (PAD) se obtuvieron con ramipril 5 mg o 10 mg en combinación con hidroclorotiazida 12,5 mg o 25 mg.
El segundo estudio (192 pacientes) fue un estudio de doble ciego, randomizado, de grupos paralelos con un período de preinclusión con placebo de cuatro semanas, seguido de 12 semanas de tratamiento activo. Durante las primeras 6 semanas de la fase de tratamiento activo, los pacientes recibieron ramipril 10 mg solo o 50 mg de hidroclorotiazida sola. La eficacia fue determinada mediante la medición, en posición supina y de pie, de la PAS y de la PAD. La respuesta al tratamiento se definió como supina y de pie PAD≤90 mmHg al final de la primera fase de monoterapia. Durante la segunda fase de tratamiento activo, los pacientes que no presentaron respuesta al final de la fase de monoterapia de seis semanas recibieron la combinación libre de ramipril 10 mg e hidroclorotiazida 50 mg. Al final de la fase de monoterapia de seis semanas, la reducción media de PAS en posición supina fue de 15,5 mmHg en el grupo de 50 mg de hidroclorotiazida y 11,1 mmHg en el grupo de ramipril 10 mg, los valores respectivos para PAS de pie fueron de 14,5 y 8,4 mmHg. La reducción media de la PAD en posición supina fue de 10,7 mmHg en el grupo de 50 mg de hidroclorotiazida y de 9,0 mmHg en el grupo de ramipril 10 mg, los valores respectivos de PAD de pie fueron de 11,3 y 7,9 mmHg. La tasa de respuesta después de seis semanas fue de 52,1% en el grupo de 50 mg de hidroclorotiazida y 37,7% en el grupo de 10 mg de ramipril (Test de Fisher exacto, $p=0,061$). Entre los 49 pacientes que no respondieron al final de la fase de monoterapia de seis semanas con 10 mg de ramipril, 21 pacientes (42,9%) presentaron respuesta cuando se añadió 50 mg de hidroclorotiazida a esta dosis de ramipril. Asimismo, entre los 35 pacientes que no respondieron al final de la fase de monoterapia de seis semanas con 50 mg de

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón

sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estevez
Farmacéutico - M.N. 13.585
Co-Director Técnico

FOLIO 86 MESA DE ENTRADAS

hidroclorotiazida, 13 pacientes (37,1%) presentaron respuesta cuando se añadió 10 mg de ramipril a esta dosis de hidroclorotiazida.

Ramipril

Estudio HOPE

Además de sus efectos antihipertensivos, ramipril 10 mg ejerce beneficiosos efectos protectores cardiovasculares y renales, que son independientes de la reducción de la presión arterial.

Se llevó a cabo un estudio preventivo placebo-controlado, en el que ramipril se agregó a la terapia estándar en más de 9200 pacientes. Fueron incluidos en el estudio, pacientes con riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular luego de enfermedad aterotrombótica cardiovascular (antecedente de enfermedad coronaria cardíaca, accidente cerebrovascular o enfermedad vascular periférica) o diabetes mellitus con al menos un factor de riesgo adicional (microalbuminuria documentada, hipertensión, niveles elevados de colesterol total, nivel bajo de colesterol lipoproteínas de alta densidad -HDL, por sus siglas en inglés-, o tabaquismo).

El estudio demostró que con ramipril se observó una disminución estadísticamente significativa en la incidencia de infarto de miocardio, muerte por causas cardiovasculares y accidente cerebrovascular, solo o combinado (eventos primarios combinados).

Estudio HOPE: Resultados principales

	Ramipril	**Placebo**	**Riesgo relativo (Intervalo de confianza 95%)**	**Valor de p**
Todos los pacientes	% n=4695	% n=4652		
Eventos primarios combinados	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Infarto de miocardio	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Muerte por causas cardiovasculares	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Accidente cerebrovascular	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Puntos finales secundarios				
Muerte por cualquier causa	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Necesidad de revascularización	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Hospitalización por angina inestable	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	No especificado
Hospitalización por falla cardíaca	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Complicaciones relacionadas a diabetes	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

FARMACOCINÉTICA

Ramipril. La pro-droga ramipril experimenta un extenso metabolismo hepático de primer paso, que es esencial para la formación del único metabolito activo, el ramiprilato (por hidrólisis, que se produce principalmente en el hígado). Además de esta activación en ramiprilato, el ramipril es glucuronizado y transformado en ramipril-dicetopiperazina (éster). El ramiprilato también es glucuronizado y transformado en ramiprilato-dicetopiperazina (ácido).

Como consecuencia de esta activación/metabolización de la pro-droga, aprox. el 20% del ramipril administrado por vía oral se encuentra biodisponible.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estevez
Farmacéutico - M.N. 13.585
Co-Director Técnico

1403 FOLIO 87 MESA DE ENTRADAS

La biodisponibilidad del ramiprilato después de la administración oral de 2,5 y 5 mg de ramipril es de aprox. 45%, comparada con su disponibilidad después de la administración intravenosa de las mismas dosis.
Tras la administración oral de 10 mg de ramipril radiomarcado, aprox. el 40% de la radiactividad total es excretada en las heces y aprox. el 60% en orina. Después de la administración intravenosa de ramipril, se detectó aprox. 50 a 60% de las dosis en la orina (como ramipril y sus metabolitos) y aprox. el 50% se eliminó aparentemente por vías no renales. Después de la administración intravenosa de ramiprilato, se halló aprox. el 70% de la sustancia y sus metabolitos en la orina - lo que indica una eliminación no renal de ramiprilato de aprox. 30%. Después de la administración oral de 5 mg de ramipril en pacientes con drenaje de los conductos biliares, se excretó aproximadamente la misma cantidad de ramipril y sus metabolitos en la orina y la bilis durante las primeras 24 horas.
Aprox. 80 a 90% de los metabolitos en orina y bilis han sido identificados como ramiprilato o metabolitos de ramiprilato. El glucurónido de ramipril y ramipril-dicetopiperazina representaron aprox. 10 a 20% de la cantidad total, mientras que el ramipril no metabolizado ascendió a aprox. 2%.
Los estudios en animales lactantes han demostrado que ramipril pasa a la leche.
El ramipril es rápidamente absorbido después de la administración oral. Sobre la base de las mediciones de la radiactividad recuperada en la orina, que es sólo una de las vías de eliminación, la absorción de ramipril es por lo menos del 56%. La administración de ramipril simultáneamente con alimentos no tuvo ningún efecto significativo sobre la absorción.
Las concentraciones plasmáticas máximas de ramipril se alcanzan dentro de la hora posterior a la administración oral. La vida media de eliminación de ramipril es de aprox. una hora.
Las concentraciones plasmáticas máximas de ramiprilato se alcanzan 2 a 4 horas después de la administración oral de ramipril.
Las concentraciones plasmáticas de ramiprilato disminuyen de manera polifásica. La fase de distribución y eliminación inicial tiene una vida media de aprox. 3 horas. Le siguen una fase intermedia (vida media de aprox. 15 horas) y una fase terminal con concentraciones plasmáticas de ramiprilato muy bajas y una vida media de aprox. 4 a 5 días.
Esta fase terminal se debe a la lenta disociación del ramiprilato de la fuerte pero saturable ligadura a la ECA.
No obstante esta prolongada fase terminal, una dosis diaria única de 2,5 mg de ramipril o más, produce concentraciones plasmáticas de ramiprilato en estado de equilibrio después de aprox. 4 días. La vida media "efectiva", que es importante para la posología, es de 13 a 17 horas en condiciones de dosis múltiples.
Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución sistémica de ramipril es de aprox. 90 litros y el volumen de distribución sistémica relativo del ramiprilato es de aprox. 500 litros.
Estudios *in-vitro* demostraron una constante inhibitoria global de ramiprilato de 7 pmol/l y una vida media de disociación del ramiprilato de la ECA de 10,7 horas, lo que indica una elevada potencia.
La unión a proteínas de ramipril y ramiprilato es de aprox. 73% y aprox. 56%, respectivamente.
En sujetos sanos de entre 65 y 76 años de edad, la cinética de ramipril y ramiprilato es similar a la de los sujetos sanos jóvenes.
La excreción renal de ramiprilato se reduce en pacientes con deterioro de la función renal y el clearance renal de ramiprilato es proporcional al clearance de creatinina. Esto da lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de ramiprilato, las que disminuyen más lentamente que en las personas con la función renal normal.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estevez
Farmacéutico - M.N. 13.585
Co-Director Técnico

Cuando se administran dosis altas (10 mg) de ramipril, el deterioro de la función hepática retarda la activación de ramipril en ramiprilato, lo que provoca elevados niveles plasmáticos de ramipril y disminuye la velocidad de eliminación de ramiprilato.
Al igual que en las personas sanas y en los pacientes con hipertensión, no se observó acumulación relevante de ramipril y ramiprilato después de la administración oral de 5 mg de ramipril, una vez al día durante dos semanas, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.
Hidroclorotiazida. Aprox. el 70% de la hidroclorotiazida se absorbe después de la administración oral y su biodisponibilidad es de aprox. 70%.
Las concentraciones plasmáticas máximas de 70 ng/ml fueron alcanzadas de 1,5 a 4 horas después de la administración oral de 12,5 mg de hidroclorotiazida, las concentraciones máximas de 142 ng/ml de 2 a 5 horas después de la administración oral de 25 mg de hidroclorotiazida, y las concentraciones máximas de 260 ng/ml de 2 a 4 horas después de una toma oral de 50 mg de hidroclorotiazida. Aprox. el 40% de hidroclorotiazida está ligada a las proteínas plasmáticas.
La hidroclorotiazida es prácticamente excretada casi en forma total (más del 95%) por vía renal bajo una forma no metabolizada. Después de la administración oral de una sola dosis, 50 a 70% es excretado antes de las 24 horas. Tan solo 60 minutos después de la toma aparecen en la orina cantidades detectables de la droga.
La vida media de eliminación es de 5 a 6 horas. En pacientes con insuficiencia renal la excreción se reduce y la vida media se prolonga. El clearance renal de hidroclorotiazida se correlaciona estrechamente con el clearance de creatinina. En pacientes con tasas de filtración glomerular menores a 10 ml/min solo el 10% de la dosis administrada fue encontrada en la orina. Estudios más recientes indican que parte de la droga es excretada por vías no renales (bilis).
La hidroclorotiazida pasa a la leche materna en pequeñas cantidades.
No se han notado cambios relevantes en la farmacocinética de hidroclorotiazida en pacientes con cirrosis hepática. No hay estudios disponibles sobre la farmacocinética de la droga en pacientes con insuficiencia cardíaca.
Ramipril e hidroclorotiazida. La administración concurrente de ramipril e hidroclorotiazida no tiene influencia sobre la biodisponibilidad de cada uno de los componentes administrados separadamente.
La combinación en un comprimido de dosis fijas de ramipril y de hidroclorotiazida podría ser considerada bioequivalente a la combinación libre de cápsulas de ramipril y de hidroclorotiazida.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosificación está basada en el efecto buscado y en la tolerancia del paciente a la droga.

- **Administración**

Ingerir los comprimidos sin masticarlos ni aplastarlos, con cantidad suficiente de agua (aproximadamente medio vaso). Los alimentos no afectan la absorción de Tritace® HCT, lo que le permite ser administrado antes, durante o después de las comidas.

- **Dosificación**

Comprimidos ranurados de 5/25 mg

La siguiente dosificación se aplica en ausencia de las circunstancias especiales detalladas más abajo:

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estevez
Farmacéutico - M.N. 13.585
Co-Director Tecnico

1403
A.N.M.A.T. FOLIO 89 MESA DE ENTRADAS

La dosis inicial diaria usual es de 2,5 mg de ramipril y 12,5 mg de hidroclorotiazida. Si fuera necesario, la dosis se puede incrementar a intervalos de 2 a 3 semanas, hasta la dosis diaria máxima permitida de 10 mg de ramipril y 50 mg de hidroclorotiazida.
En la mayoría de los pacientes, la presión sanguínea bajará en cantidad suficiente después de 2,5 mg de ramipril /12,5 mg de hidroclorotiazida a 5 mg de ramipril /25 mg de hidroclorotiazida diario de Tritace® HCT.
En general, se recomienda administrar la dosis diaria por la mañana en una única toma.
Comprimidos ranurados de 10/12,5 mg y de 10/25 mg
Un comprimido una vez al día en pacientes cuya presión arterial está controlada con ramipril e hidroclorotiazida administradas en forma individual a las mismas dosis, o en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con ramipril 10 mg solo.

Dosificación en circunstancias especiales
Niños. Tritace® HCT no se recomienda para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la insuficiencia de datos sobre seguridad y eficacia. (Léase *"Advertencias"*).
Pacientes de edad avanzada. Las dosis iniciales deben ser más bajas y el ajuste de la dosis debe ser incrementada gradualmente, debido a una mayor posibilidad de efectos indeseables sobre todo en pacientes muy ancianos y delicados. (Léase *"Precauciones"*).
Deterioro renal grave. Tritace® HCT está contraindicado en pacientes con deterioro renal grave (clearence de creatinina <30 ml/min por 1,73 m^2 de superficie corporal) y en pacientes dializados. (Léase *"Contraindicaciones"*).
Deterioro renal moderado.. (clearence de creatinina entre 60 y 30 ml/min por 1,73 m^2 de área de superficie corporal). El tratamiento debe comenzar con ramipril como monoterapia, en una dosis diaria de 1,25 mg. Después de incrementar gradualmente la dosis de ramipril, iniciar la medicación con Tritace® HCT con una dosis de 2,5 mg de ramipril y 12,5 mg de hidroclorotiazida una vez por día. En estos pacientes la máxima dosis diaria permitida es de 5 mg de ramipril y 25 mg de hidroclorotiazida. Tritace® HCT 10/12,5 mg y 10/25 mg no deben usarse en estos pacientes.
Deterioro hepático grave. Tritace® HCT está contraindicado en estos pacientes. (Léase *"Contraindicaciones"*).
Deterioro hepático leve o moderado. En pacientes con deterioro hepático leve a moderado, el tratamiento con TM Tritace® HCT debe ser iniciado sólo bajo estricta supervisión médica y la dosis máxima diaria es de 2,5 mg de ramipril. Tritace® HCT 5 mg/25 mg, 10 mg/12,5 mg y 10 mg/25 mg no deben utilizarse en estos pacientes.
Pacientes previamente tratados con diuréticos. Considerar la suspensión del diurético por lo menos 2 ó 3 días -o con mayor tiempo de anticipación (dependiendo de la duración de la acción del diurético)- antes de iniciar el tratamiento con Tritace® HCT, o al menos reducir la dosis.
Si no fuera posible suspender el diurético, iniciar el tratamiento con la mínima dosis posible de ramipril (1,25 mg diarios) en monoterapia. Subsecuentemente, debe hacerse el cambio a una dosis diaria inicial de Tritace® HCT que no exceda 2,5 mg de ramipril /12,5 mg de hidroclorotiazida por día.

CONTRAINDICACIONES
- Hipersensibilidad conocida a ramipril o a cualquier otro inhibidor de la ECA, hidroclorotiazida, otros diuréticos tiazídicos, sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes (Léase *"Composición"*).
- Historia de angioedema.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estevez
Farmacéutico - M.N. 13.585
Co-Director Tecnico

FOLIO 90 MESA DE ENTRADAS

- Deterioro severo de la función renal (con clearance de creatinina inferior a 30 ml/min por 1,73 m^2 de área de superficie corporal) y en pacientes en diálisis.
- Reducción del flujo por estrechamiento (estenosis hemodinámicamente relevante) de la arteria renal, bilateral o unilateral en el riñón único.
- Desórdenes significativos del contenido de sales del cuerpo (desórdenes electrolíticos clínicamente relevantes -por ej., hipocalemia, hiponatremia o hipercalcemia - que podrían empeorar si se sigue un tratamiento con Tritace® HCT. Esto podría conducir a una caída de presión sanguínea con riesgo de vida, falla renal o deterioro de los balances salinos.
- Deterioro severo de la función hepática.
- Embarazo y lactancia.

Evitar el uso concomitante de inhibidores de la ECA y tratamientos extracorpóreos que provoquen contacto de la sangre con superficies de carga negativa debido a que esto puede conducir a severas reacciones anafilactoides. Entre estos tratamientos extracorpóreos están incluidas diálisis o hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (por ej., membranas de poliacrilonitrilo), y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano.

ADVERTENCIAS

- **Angioedema - Cabeza, cuello o extremidades**

La aparición de angioedema durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA exige la inmediata interrupción del fármaco. Fue informado angioedema en cara, extremidades, labios, lengua, glotis o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. El tratamiento de urgencia del angioedema que conlleva riesgo de vida incluye la inmediata administración de epinefrina (subcutánea o inyección intravenosa lenta) acompañada de monitoreo electrocardiográfico y control de la presión sanguínea. Es aconsejable internar al paciente en observación durante por lo menos 12 a 24 horas y liberarlo únicamente cuando los síntomas se hayan resuelto por completo.

- **Angioedema – Intestinal**

Hubo informes de angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin nauseas o vómitos), y en algunos casos también angioedema facial. Los síntomas de angioedema intestinal se resolvieron al suspender el inhibidor de la ECA.

- **Niños**

No hay suficiente experiencia respecto del uso de Tritace® HCT en esta población.

- **Insuficiencia renal**

No hay suficiente experiencia respecto del uso de Tritace® HCT en pacientes con insuficiencia renal severa (clearence de creatinina <20ml/min por 1,73 m^2 de área de superficie corporal)

PRECAUCIONES

El tratamiento con Tritace® HCT requiere seguimiento médico regular.

- **Pacientes con sistema renina-angiotensina hiperestimulado**

Proceder con especial cuidado al tratar pacientes con el sistema renina-angiotensina hiperestimulado (Léase: *"Posología y Forma de Administración"*). Dichos pacientes corren riesgo de presentar caída aguda y pronunciada de la presión sanguínea, y deterioro de la función renal debido a la inhibición de la ECA (especialmente cuando un inhibidor de la ECA se administra por primera vez o cuando se incrementan las dosis iniciales). Estos aumentos iniciales de dosis deben ser acompañados de un estricto control de la presión sanguínea (hasta el momento en que no quepa esperar ya una reducción aguda de ella).

sanofi-aventis Argentina S.A.
Último Revisión: CCDS V6_TRITACE_HCT_sav007/Nov10-Aprobado por Disposición N°
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A
Hernán Estevez
Farmacéutico - M.N. 13.585
Co-Director Tecnico

Cabe prever una significativa activación del sistema renina-angiotensina, por ejemplo en pacientes con:

- Hipertensión severa y particularmente maligna. La fase inicial del tratamiento requiere una especial supervisión médica.
- Insuficiencia cardíaca, particularmente si es severa. La fase inicial del tratamiento requiere una especial supervisión médica.
- Deficiencia de carga o descarga ventricular izquierda hemodinámicamente relevante (por ejemplo, estenosis de la válvula aórtica o mitral). La fase inicial del tratamiento requiere una especial supervisión médica.
- Estenosis de la arteria renal hemodinámicamente relevante. La fase inicial del tratamiento requiere una especial supervisión médica.
- Pre-tratamiento con diuréticos. Cuando no sea posible suspender el uso o reducir la dosis del diurético, la fase inicial del tratamiento requiere una especial supervisión médica.
- Que tengan o puedan desarrollar deficiencia salina (como resultado de la ingesta inadecuada de fluidos o sales, o por –entre otras causas- diarrea, vómitos o transpiración excesiva en los casos que la reposición de sales o fluidos es inadecuada).

Se recomienda – en general – corregir la deshidratación, la hipovolemia o la deficiencia salina antes de iniciar el tratamiento (sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardíaca esto debe ser cuidadosamente evaluado respecto del riesgo de sobrecarga de volumen). Cuando tal condición se ha hecho clínicamente relevante, el tratamiento con Tritace® HCT debe ser iniciado o continuado solamente si se toman conjuntamente medidas apropiadas para prevenir una caída excesiva de presión sanguínea y el deterioro de la función renal.

- **Pacientes que corren un riesgo especial de caída pronunciada de la presión sanguínea**

En pacientes que correrían un riesgo especial de caída pronunciada de la presión sanguínea (por ej., pacientes con estenosis hemodinámicamente relevante de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que abastecen el cerebro), la fase inicial del tratamiento requiere particular supervisión médica.

- **Pacientes de edad avanzada**

Algunos pacientes de edad avanzada pueden responder con especial intensidad a los inhibidores de la ECA. Se recomienda evaluar la función renal al comienzo del tratamiento.

- **Control de la función renal**

Controlar la función renal, especialmente en las semanas iniciales de tratamiento. El control debe ser particularmente cuidadoso en pacientes con:

- Insuficiencia cardíaca.
- Enfermedad renovascular, incluyendo pacientes con estenosis arterial renal unilateral hemodinámicamente relevante. En este último grupo de pacientes, hasta un aumento reducido de creatinina sérica puede ser indicativo de pérdida unilateral de la función renal.
- Deterioro de la función renal.
- Transplante de riñón.

- **Control electrolítico**

El tratamiento con Tritace® HCT requiere controles periódicos de sodio sérico, potasio, calcio, ácido úrico, y glucosa en sangre. Un control más frecuente del potasio sérico es necesario en pacientes con función renal deteriorada.

- **Control hematológico**

Se recomienda controlar el recuento de glóbulos blancos con el fin de permitir la detección de una posible leucopenia. Se aconseja un control más frecuente en la fase inicial del tratamiento y en pacientes con deterioro de la función renal, con enfermedades del colágeno concomitantes (por ej., lupus eritematoso o esclerodermia) o tratados con otras drogas que puedan provocar alteraciones en el hemograma. (Léase: *"Reacciones Adversas"*).

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estevez
Farmacéutico - M.N. 13.585
Co-Director Técnico

1403
A.N.M.A.T.
FOLIO
92
MESA DE ENTRADAS

- **Conducción de vehículos o realización de otras tareas riesgosas**

Ciertos efectos adversos (por ej., algunos síntomas de hipotensión tales como aturdimiento y mareos) pueden deteriorar la capacidad de concentración y reacción del paciente y, en consecuencia, constituir un riesgo en situaciones en las cuales estas capacidades son de particular importancia (por ej., para conducir vehículos u operar maquinarias).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS INTERACCIONES

Alimentos

No se ve afectada significativamente la absorción de ramipril al ser administrada conjuntamente con alimentos.

Interacciones medicamentosas

Combinaciones contraindicadas

Tratamientos extracorpóreos que provocan contacto de la sangre con superficies de carga negativa, tales como diálisis o hemofiltración con determinadas membranas de alto flujo (por ej., membranas de poliacrilonitrilo) y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano: riesgo de reacciones anafilactoides, (Léase: *"Contraindicaciones"*).

Asociaciones no recomendadas

Sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio: posible aumento de la concentración de potasio sérico. El tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio (por ej., espironolactona) o con sales de potasio requiere un estricto control del potasio sérico.

Asociaciones a administrar con precaución

- Agentes antihipertensivos y otras sustancias con potencial antihipertensivo (por ej., nitratos, antidepresivos tricíclicos, anestésicos): cabe prever una potenciación del efecto antihipertensivo (referente a diuréticos, léase: *"Precauciones", "Reacciones Adversas" y "Posología y Forma de Administración"*).
- Vasopresores simpaticomiméticos: pueden reducir el efecto antihipertensivo de **Tritace® HCT**. Se recomienda un control particularmente estricto de la presión sanguínea. Además, la hidroclorotiazida puede atenuar el efecto de los vasopresores simpaticomiméticos.
- Alopurinol, inmunosupresores, corticosteroides, procainamida, citostáticos y otras sustancias que pueden alterar el hemograma: aumento de la probabilidad de reacciones hematológicas (Léase: *"Precauciones"*).
- Sales de litio: la excreción de litio puede verse disminuida. Esta reducción puede provocar niveles séricos elevados de litio aumentando su toxicidad. En consecuencia, deben controlarse los niveles de litio.
- Agentes antidiabéticos (por ej., derivados de insulina y sulfonilurea): los inhibidores de la ECA pueden reducir la resistencia a la insulina. En casos aislados, dicha reducción puede provocar reacciones hipoglucémicas en pacientes tratados concomitantemente con antidiabéticos. La hidroclorotiazida puede atenuar el efecto de los antidiabéticos. En consecuencia, se recomienda un control especialmente estricto de la glucemia en la fase inicial de coadministración.

Asociaciones a considerar

- Antiinflamatorios no esteroides (por ej., indometacina) y ácido acetilsalicílico: posible atenuación del efecto de **Tritace® HCT** así como también de desarrollo de insuficiencia renal aguda o aumento del potasio sérico.
- Heparina: posible aumento de la concentración sérica de potasio.
- Corticosteroides, carbenoxolona, grandes cantidades de regaliz, laxantes (en caso de uso prolongado) y otros agentes caliuréticos: promueven el desarrollo de hipocalemia.
- Preparados digitálicos: posible intensificación de la toxicidad digitálica como resultado de cambios en la concentración de electrolitos (por ej., hipocalemia, hipomagnesemia).

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estevez
Farmacéutico - M.N. 13.585

F.N.M.A.
FOLIO 93
MESA DE ENTRADAS

- Metildopa: posible hemólisis.
- Administración enteral de intercambiadores de iones tales como colestiramina: se reduce la absorción de hidroclorotiazida.
- Relajantes musculares tipo curare: posible intensificación y prolongación de los efectos musculares relajantes.
- Alcohol: el ramipril puede provocar aumento de la vasodilatación y de ese modo potenciar el efecto del alcohol.
- Sal: el aumento del consumo dietario de sal puede atenuar el efecto antihipertensivo de Tritace® HCT.
- Tratamiento de desensibilización: la inhibición de la ECA aumenta la probabilidad y severidad de reacciones anafilácticas y anafilactoides a venenos de insectos. Se considera que este efecto también puede presentarse con otros alergenos.

Interacciones con pruebas de laboratorio y diagnóstico

Análisis de la función paratiroidea: la hidroclorotiazida estimula la reabsorción renal del calcio y podría producir hipercalcemia. Esto debe ser considerado cuando se lleven a cabo análisis de la función paratiroidea.

Embarazo

NO USAR DURANTE EL EMBARAZO (SE LO DEBE DESCARTAR ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO). EVITAR EL EMBARAZO CUANDO NO SEA POSIBLE CAMBIAR A UNA TERAPIA QUE NO CONTENGA INHIBIDORES DE LA ECA Y DIURÉTICOS YA QUE HAY RIESGO DE DAÑO PARA EL FETO.

Lactancia

Si el tratamiento con Tritace® HCT es necesario durante la lactancia, suspender el amamantamiento para evitar que el niño reciba pequeñas cantidades de ramipril e hidroclorotiazida con la leche materna.

TOXICOLOGÍA REPRODUCTIVA/REPRODUCCIÓN Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

Ramipril. Los estudios de toxicidad reproductiva en rata, conejo y mono no revelaron propiedades teratogénicas. La fertilidad no se vio afectada en ratas machos ni hembras.

Hidroclorotiazida. En estudios en animales la hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Estudios realizados en ratones, conejos y ratas no produjeron indicios de efectos teratogénicos. Se sospecha que se podría desarrollar trombocitopenia neonatal luego de la administración de hidroclorotiazida en la segunda mitad del embarazo. Es posible que las alteraciones en el balance electrolítico en mujeres embarazadas puedan afectar al feto.

Ramipril e hidroclorotiazida. Los estudios de embriotoxicidad en ratas preñadas mostraron que estas toleraron sin complicaciones la combinación de ambas drogas administrada a dosis de 1 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal. Dosis de 150 mg/kg de peso corporal y mayores mostraron efectos tóxicos; con dosis de 2400 mg/kg de peso corporal hubo síntomas clínicos de toxicidad y muertes. Dosis de 10 mg/kg de peso corporal y superiores condujeron a un leve retraso en el desarrollo del feto, que se manifiesta en retrasos en la osificación del esqueleto. La administración de la combinación en conejos a dosis de 0,96 mg/kg de peso corporal condujo a una leve reducción de la ingesta de comida y estancamiento en el peso corporal; sin embargo, no tuvo efectos adversos en el desarrollo intrauterino de la progenie. Luego de la administración de dosis de 2,40 y 6 mg/kg de peso corporal, las conejas preñadas redujeron su ingesta de alimentos y agua y perdieron peso; además con este nivel de dosis ocurrieron muertes y abortos espontáneos y los fetos vivos mostraron al nacer leves retrasos en el crecimiento; no se detectaron signos de anomalías externas ni en órganos internos o el esqueleto atribuibles a la administración de la combinación. Dos estudios en ratas y conejos revelaron que la combinación de ambas drogas es en cierto modo más tóxica que cada uno de sus componentes por separado, pero ninguno de los estudios reveló signos de efectos teratogénicos de la combinación de las drogas o de hidroclorotiazida. No se llevaron a cabo

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estevez
Farmacéutico - M.N. 13.585

estudios sobre el posible deterioro de la fertilidad o de la capacidad de reproducción con la combinación de las drogas, ya que no se esperan efectos tóxicos sobre la base de los resultados de los componentes en forma individual.

Mutagénesis

Ramipril. Las pruebas extensivas de mutagenicidad no aportaron indicio alguno de que el ramipril posea propiedades mutagénicas o genotóxicas.

Hidroclorotiazida. Existe limitada evidencia de genotoxicidad "*in vitro*". De la información "*in vivo*" se podría deducir que la hidroclorotiazida no es mutagénica.

Ramipril e hidroclorotiazida. No se llevaron a cabo estudios de mutagenicidad con esta combinación de drogas, ya que los resultados de los ensayos realizados con cada droga en forma individual no mostraron evidencia de algún tipo de riesgo.

Carcinogénesis

Ramipril. Estudios de larga duración en rata y ratón no proporcionaron indicio alguno de efecto tumorigénico. En las ratas, los túbulos renales con células oxifílicas y túbulos con hiperplasia celular oxifílica se consideran una respuesta a las alteraciones funcionales y a los cambios morfológicos y no como una respuesta neoplásica o pre-neoplásica.

Hidroclorotiazida. Un estudio de carcinogénesis realizado en ratones aportó evidencias ambiguas sobre la actividad carcinogénica en ratones machos a altas dosis (en la forma de una incidencia creciente de neoplasia hepatocelular). No hubo evidencia de carcinogénesis en ratones hembras. Un estudio con hidroclorotiazida en ratas machos y hembras tampoco aportó evidencia de potencial carcinogénico. Resumiendo estos hallazgos, se podría asumir que hidroclorotiazida carece de cualquier potencial neoplásico.

Ramipril e hidroclorotiazida. No se llevaron a cabo estudios sobre carcinogénesis con la combinación de ambas drogas, dado que los resultados de los ensayos realizados con cada droga en forma individual no mostraron evidencia de algún tipo de riesgo.

Empleo en insuficientes hepáticos o renales

Léase *"Posología y Forma de Administración", "Contraindicaciones", "Precauciones" y "Reacciones Adversas".*

REACCIONES ADVERSAS

Como Tritace® HCT es un antihipertensivo, muchas de sus reacciones adversas son efectos secundarios de su acción hipotensora que provoca contrarregulación adrenérgica o hipoperfusión orgánica. Otros numerosos efectos (por ej., sobre el balance electrolítico, determinadas reacciones anafilactoides o reacciones inflamatorias de las membranas mucosas) se deben a la inhibición de la ECA, o a otras acciones farmacológicas de ramipril o hidroclorotiazida.

Las frecuencias de ocurrencia de las reacciones adversas se definen utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes (≥1/10); Frecuentes (≥1/100, < 1/10); Poco frecuente (≥1/1000, < 1/100); raramente (≥1/10000, < 1/1000); muy raramente (< 1/10000), Desconocida: no puede ser establecida con la información disponible.

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas están presentadas por orden decreciente de seriedad.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estevez
Farmacéutico - M.N. [illegible]
Co-Director Técnico

	Frecuente	*Poco Frecuente*	*Muy Raramente*	*Desconocida*
Trastornos cardíacos		Isquemia miocárdica incluyendo angina de pecho, taquicardia, arritmia, palpitaciones, edema periférico		Infarto de miocardio
Trastornos linfáticos y sanguíneos		Recuento de glóbulos blancos disminuido, recuento de glóbulos rojos disminuido, hemoglobina disminuida, anemia hemolítica, recuento de plaquetas disminuido.		Falla de médula ósea, neutropenia, incluyendo agranulocitosis, pancitopenia, eosinofilia, Hemoconcentración en el contexto de depleción de fluidos
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareo.	Vértigo, parestesia, temblor, trastorno del equilibrio, sensación de quemazón, disgeusia (alteraciones del gusto), ageusia (pérdida del gusto).		Isquemia cerebral incluyendo accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio, habilidades psicomotoras disminuidas, parosmia (trastornos del olfato).
Trastornos oculares		Alteraciones visuales incluyendo visión borrosa, conjuntivitis.		Xantopsia (visión amarilla), lagrimeo disminuido debido a la hidroclorotiazida
Trastornos del oído y laberínticos		Tinnitus		Alteraciones auditivas.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estevez
Farmacéutico - M.N. 13.585
Co-Director Técnico

A.N.M.A.T. FOL 96 MESA DE ENTRADAS

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos irritativa no productiva, bronquitis	Sinusitis, disnea, congestión nasal.		Broncoespasmos incluyendo asma agravada. Alveolitis alérgica (pneumonitis), edema pulmonar no cardiogénico debido a hidroclorotiazida.
Trastornos gastrointestina_ les		Inflamación gastrointestinal (reacciones inflamatorias del tracto gastrointestinal), alteraciones digestivas, malestar abdominal, dispepsia, gastritis, náuseas, constipación. Gingivitis debido a hidroclorotiazida.	Vómitos, estomatitis aftosa (reacción inflamatoria de la mucosa de la cavidad oral), glositis, diarrea, dolor abdominal superior, boca seca.	Pancreatitis (casos de desenlace fatal han sido reportados muy excepcionalment e con inhibidores de la ECA), aumento de las enzimas pancreáticas, angioedema del intestino delgado. Sialoadenitis (reacción inflamatoria de la glándula salival) debido a hidroclorotiazida.
Trastornos renales y urinarios		Daño renal incluyendo falla renal aguda, disminución del flujo urinario, aumento de la urea y creatinina sanguínea		Empeoramiento de proteinuria preexistente. Nefritis intersticial debido a hidroclorotiazida.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estevez
Farmacéutico - M.N. 13.585
Co-Director Técnico

9405

FOLIO 97 MESA DE ENTRADAS

Trastornos de piel y tejido celular subcutáneo		Angioedema: muy excepcionalmente, la obstrucción de las vías aéreas podría tener un desenlace fatal; dermatitis psoriasiforme, prurito, hiperhidrosis (sudoración), rash, en particular maculopapular, prurito, alopecía.		Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pénfigo, psoriasis agravada, dermatitis exfoliativa, reacción de fotosensibilidad, onicolisis, exantema o enantema penfigoide o liquenoide, urticaria. Lupus eritematoso sistémico debido a hidroclorotiazida.
Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo		Mialgia.		Artralgia, espasmos musculares (calambres musculares). Debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, tetania debido a hidroclorotiazida.
Trastornos metabólicos y nutricionales	Inadecuado control de la Diabetes mellitus, tolerancia a la glucosa disminuida, aumento de la glucosa sanguínea, ácido úrico sanguíneo aumentado, agravamiento de la gota, colesterol y/o triglicéridos sanguíneos aumentados debido a hidroclorotiazida.	Anorexia, disminución del apetito. Disminución del potasio sanguíneo, sed debido a hidroclorotiazida.	Aumento del potasio sanguíneo debido a ramipril.	Disminución del sodio sanguíneo. Glucosuria, alcalosis metabólica, hipocloremia, hipomagnesemia, hipercalcemia, deshidratación debido a hidroclorotiazida.

sanofi-aventis Argentina S.A.

sanofi-aventis Argentina
Hernán Esteve
Farmacéutico

Trastornos vasculares		Hipotensión, ortostática, disminución de la presión sanguínea (alteración de la regulación ortostática), síncope, rubefacción.		Trombosis en el contexto de una depleción severa de fluidos, estenosis vascular, hipoperfusión (exacerbación de alteraciones en la perfusión). Fenómeno de Raynaud, vasculitis.
Trastornos generales	Fatiga (cansancio), Astenia (debilidad).	Dolor torácico, pirexia (fiebre).		
Trastornos del sistema inmune				Reacción anafiláctica o anafilactoidea a ramipril, reacción anafiláctica a hidroclorotiazida, aumento de anticuerpo antinuclear.
Trastornos Hepatobiliares		Hepatitis colestásica o citolítica (el desenlace fatal ha sido muy excepcional), aumento de las enzimas hepáticas y/o bilirrubina conjugada. colecistitis con cálculos debido a hidroclorotiazida.		Falla hepática aguda, ictericia colestásica, daño hepatocelular.
Trastornos reproductivos y mamarios		Impotencia eréctil transitoria.		Disminución de la libido. Ginecomastia.
Trastornos Psiquiátricos		Humor depresivo, apatía, ansiedad, nerviosismo, alteraciones del sueño incluyendo somnolencia.		Estado confusional, Agitación, trastomos de atención (problemas de concentración).

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A
Hernán Estevez
Farmacéutico - M.N. 13.585
Co-Director Tecnico

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas. La sobredosis puede causar diuresis persistente, vasodilatación periférica excesiva (con marcada hipotensión, shock), bradicardia, trastornos electrolíticos, insuficiencia renal, arritmias cardíacas, deterioro de la conciencia, llegando hasta o incluyendo coma, convulsiones cerebrales, parestesias e íleo paralítico.

En pacientes con obstrucción del flujo urinario (por ej., por hiperplasia prostática) una diuresis repentina podría inducir retención urinaria aguda con sobredistensión de la vejiga.

Tratamiento. Desintoxicación primaria mediante -por ejemplo- lavado gástrico, administración de adsorbentes, sulfato sódico (de ser posible, dentro de los primeros 30 minutos). En caso de hipotensión debe considerarse la conveniencia de administrar agonistas α_1-adrenérgicos (por ej., norepinefrina, dopamina) o angiotensina II (angiotensinamida) además de la sustitución de volumen y sal. La angiotensina II en general solo está disponible en algunos laboratorios de investigación.

No se dispone de experiencia respecto de la eficacia de diuresis forzada, alteración del pH de la orina, hemofiltración o diálisis para acelerar la eliminación de ramipril o ramiprilato. Si, no obstante, se considera la aplicación de diálisis o hemofiltración, léase *"Contraindicaciones"*. La hidroclorotiazida es dializable.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA DEL:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777
HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655/2600
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES

PRESENTACIONES

TRITACE® HCT 5/25: Envases con 28, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos (los dos últimos para Uso Hospitalario).
TRITACE® HCT 10/12,5 y 10/25: Envases con 14 y 28 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15°C y 30°C.
MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

ES UN RIESGO PARA SU SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR EL MÉDICO.
SALVO PRECISA INDICACIÓN DEL MÉDICO, NO DEBE UTILIZARSE NINGÚN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 44.766
Elaborado en Sanofi-Aventis SpA Strada Statale 17, Km 22 –67019 Scopitto (AQ) – ITALIA.
Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar. Farmacéutica y Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estevez
Farmacéutico - M.N. 13.585
Co-Director Técnico

sanofi aventis

1407

A.N.M.A.T. FOLIO 100 MESA DE ENTRADAS

sanofi-aventis Argentina S.A.
Av. Tomkinson 2054 (B1642EMU), San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Tel: (011) 4732 5000

Última Revisión: CCDS V6_TRITACE_HCT_sav007/Nov10 - Aprobado por Disposición N° .....

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A
Hernán Estevez
Farmacéutico - M.N. 13.585
Co-Director Técnico