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

DISPOSICIÓN Nº 4244

BUENOS AIRES, 24 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007890-12-5 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 / RAMIPRIL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RANURADOS, 2,5 mg; 5 mg; COMPRIMIDOS 10 mg, autorizado por el Certificado N° 38.802.

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 73 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 4244

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 33 a 44, 46 a 57 y 59 a 70, desglosando de fojas 33 a 44, para la Especialidad Medicinal denominada TRITACE / RAMIPRIL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RANURADOS, 2,5 mg; 5 mg; COMPRIMIDOS 10 mg, propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 38.802 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

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

Expediente Nº 1-0047-0000-007890-12-5

DISPOSICIÓN Nº 4244

nc

4244

A.N.M.A.T. FOLIO 33 MESA DE ENTRADAS

SANOFI

PROYECTO DE PROSPECTO

TRITACE®
RAMIPRIL 2,5 - 5 mg
Comprimidos ranurados
Vía oral - Industria argentina

TRITACE®
RAMIPRIL 10 mg
Comprimidos
Vía oral - Industria mexicana

VENTA BAJO RECETA

COMPOSICIÓN

- ***Cada comprimido ranurado de Tritace® 2,5 mg contiene:***
  Ramipril: 2,5 mg
  Excipientes. Almidón de maíz pregelatinizado: 48,459 mg, celulosa microcristalina: 48,0 mg, estearilfumarato de sodio: 0,5 mg, hidroxipropilmetilcelulosa: 0,441 mg, óxido férrico amarillo: 0,1 mg, c.s.
- ***Cada comprimido ranurado de Tritace® 5 mg contiene:***
  Ramipril: 5 mg
  Excipientes. Almidón de maíz pregelatinizado: 46,568 mg, celulosa microcristalina: 47,0 mg, estearilfumarato de sodio: 0,5 mg, hidroxipropilmetilcelulosa: 0,882 mg, óxido férrico rojo: 0,05 mg, c.s.
- ***Cada comprimido de Tritace® 10 mg contiene:***
  Ramipril: 10 mg
  Excipientes. Almidón de maíz pregelatinizado: 48,985 mg; celulosa microcristalina (Avicel pH-102) 39 mg; estearilfumarato de sodio 0,250 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 1,765 mg.

NO UTILIZAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antihipertensivo (produce vasodilatación por inhibición de la ECA - enzima convertidora de angiotensina).
Código ATC: C09AA05

INDICACIONES

- Para reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cardiovascular o muerte por causas cardiovasculares en pacientes desde los 55 años de edad con alto riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares mayores debido a la presencia de al menos uno de los siguientes factores:
  - antecedentes de enfermedad arterial coronaria, o de accidente cerebrovascular, o de enfermedad vascular periférica, o
  - diabetes que se presente acompañada de por al menos algún otro factor de riesgo cardiovascular (hipertensión, niveles de colesterol total elevados, niveles de HDL bajos, tabaquismo actual o microalbuminuria documentada).

  Tritace® puede ser utilizado simultáneamente con otro tratamiento requerido (por ej., terapia antihipertensiva, antiplaquetaria o reductora de lípidos).
- Hipertensión; para reducir la presión arterial, como monoterapia o en combinación con otros agentes antihipertensivos, por ej., diuréticos y antagonistas del calcio.
- Insuficiencia cardiaca congestiva; también en combinación con diuréticos.
- Tratamiento de pacientes que, en los primeros días posteriores a un infarto agudo del miocardio, presenten signos clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva.
- Tratamiento de nefropatía glomerular (con proteinuria superior a 3 g/día) en individuos diabéticos y no diabéticos, para retardar:
  - la progresión de los problemas de la función renal, y
  - el desarrollo de una insuficiencia renal definitiva que requiera diálisis y transplante renal.

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11956
Directora Técnica

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

A.N.M.A.T. FOLIO 37 MESA DE ENTRADAS

SANOFI

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Farmacodinamia

- **Modo de acción**

El ramiprilato, metabolito activo de la prodroga ramipril, inhibe la enzima dipeptidilcarboxipeptidasa I (sinónimos: enzima convertidora de angiotensina-ECA, quininasa II). En plasma y tejido, esta enzima cataliza la conversión de angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora activa angiotensina II y la descomposición de la bradiquinina (activo vasodilatador). El hecho de que haya menor formación de angiotensina II y la inhibición de la descomposición de la bradiquinina provocan 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 pacientes que no pertenecían a la misma..

- **Características farmacodinámicas**

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.

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

El estudio AIRE demostró que en pacientes con signos clínicos de insuficiencia cardíaca en los que el tratamiento se inició 3 a 10 días después un infarto agudo del miocardio, ramipril redujo el riesgo de mortalidad en un 27% comparado con placebo. Los subanálisis revelaron reducciones de riesgo adicionales, que comprendieron la reducción de los riesgos de muerte súbita (en un 30%) y de progresión a insuficiencia cardíaca severa/resistente (en un 23%). También se redujo en un 26% la probabilidad de internación posterior debido a insuficiencia cardíaca.

En pacientes con nefropatía confirmada, diabéticos o no diabéticos, el ramipril disminuye la tasa de progresión de la insuficiencia renal y el desarrollo de falla renal terminal y – por lo tanto – la necesidad de diálisis o transplante renal. En los pacientes con nefropatía incipiente - diabética o no diabética - el ramipril reduce la tasa de excreción de albúmina.

En el estudio HOPE, placebo controlado, desarrollado durante 5 años en pacientes de 55 años de edad o mayores con riesgo cardiovascular aumentado atribuible a enfermedades vasculares (tales como enfermedad coronaria cardíaca manifiesta, antecedentes de *stroke* o enfermedad vascular periférica) o a diabetes mellitus con por lo menos un factor de riesgo adicional (microalbuminuria, hipertensión, niveles elevados de colesterol total, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad, ser fumador), se administró ramipril preventivamente - junto con el tratamiento estándar - a 4645 pacientes. Este estudio demostró que el ramipril reduce de manera altamente significativa la incidencia de infarto de miocardio, *stroke* o muertes cardiovasculares. Más aún, el ramipril reduce la mortalidad total así como también la necesidad de revascularizaciones, y demora la aparición y la progresión de la falla cardíaca congestiva. En el total de la población y entre los diabéticos, el ramipril disminuye el riesgo de desarrollo de nefropatía. El ramipril también reduce significativamente la aparición de microalbuminuria. Estos efectos se observaron en tanto en pacientes hipertensos como normotensos.

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

A.N.M.A.T.
FOLIO
35
MESA DE ENTRADAS

4224

SANOFI

Farmacocinética

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

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

La biodisponibilidad de 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 marcado con radiactividad, 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); aprox. 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.

Aproximadamente el 80 a 90% de los metabolitos en orina y bilis han sido identificados como ramiprilato o metabolitos de ramiprilato. El glucurónido de ramipril y la ramipril dicetopiperazina representaron aproximadamente 10 a 20% de la cantidad total, mientras que el ramipril no metabolizado ascendió a aproximadamente 2%.

Los estudios en animales lactantes han demostrado que ramipril pasa a la leche.

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 efecto significativo alguno sobre la absorción.

Las concentraciones plasmáticas máximas de ramipril se alcanzan en el término de 1 hora después de la administración oral. La vida media de eliminación de ramipril es de aproximadamente 1 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 posee una vida media de aprox. 3 horas. Le siguen una fase intermedia (vida media 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, da 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 aproximadamente 90 litros y el volumen de distribución sistémica relativo del ramiprilato es de aproximadamente 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.
Verónica N. Aguilera
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

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, a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Posología
La dosis administrada se basa en el efecto deseado y en la tolerancia individual del paciente a la droga. Léase también las recomendaciones para "Poblaciones especiales".

- ***Para reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, muerte por causas cardiovasculares y/o la necesidad de procedimientos de revascularización***

Dosis inicial recomendada: 2,5 mg de Tritace® una vez al día.
Dependiendo de la tolerancia, la dosis deberá incrementarse gradualmente. Se recomienda que esta dosis sea duplicada después de aproximadamente una semana de tratamiento. Luego, después de otras 3 semanas, debe ser finalmente llevada a 10 mg.
La dosis usual de mantenimiento es de 10 mg de Tritace® una vez por día.
Los pacientes que ya han sido estabilizados a dosis más bajas de Tritace® para otras indicaciones, deberán ser titulados - cuando sea posible - hasta 10 mg de Tritace® una vez por día.
No hay estudios adecuados en pacientes con clearance de creatinina <0,6 ml/seg.

- ***Tratamiento de la hipertensión***

Dosis inicial recomendada: 2,5 mg de Tritace® una vez al día.
Dependiendo de la respuesta del paciente, puede incrementarse la dosis. Se recomienda que la dosis, en caso de incrementarla, se duplique en intervalos de 2 a 3 semanas.
Dosis de mantenimiento habitual: 2,5 a 5 mg de Tritace® por día.
Dosis diaria máxima permitida: 10 mg de Tritace®.
En lugar de incrementar la dosis más allá de los 5 mg de Tritace® por día, puede considerarse la administración adicional, por ej., de un diurético o de un antagonista del calcio.

- ***Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva***

Dosis inicial recomendada: 1,25 mg de Tritace® una vez al día.
La dosis puede aumentarse según la respuesta del paciente. Si se la aumenta, se recomienda duplicar la dosis a intervalos de 1 a 2 semanas. Cuando se requiere una dosis diaria de 2,5 mg o más de Tritace®, ésta puede tomarse como dosis única o dividida en dos dosis.
Dosis diaria máxima permitida: 10 mg de Tritace®.

- ***Tratamiento luego de un infarto de miocardio***

Dosis inicial recomendada: 5 mg de Tritace® por día, dividida en dos dosis individuales de 2,5 mg cada una, una a la mañana y otra a la noche. Si el paciente no tolera esta dosis inicial, se recomienda administrar 1,25 mg dos veces al día durante dos días.
En cualquiera de los dos casos, dependiendo de la respuesta del paciente, la dosis puede - luego - incrementarse. En caso de incrementarla, se recomienda duplicar la dosis en intervalos de 1 a 3 días.
Más adelante, la dosis diaria total, inicialmente dividida, podrá tomarse como una dosis diaria única.
Dosis diaria máxima permitida: 10 mg de Tritace®.
Se carece aún de experiencia suficiente en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca severa (NYHA IV) inmediatamente después del infarto de miocardio. Si se tomara - no obstante - la decisión de tratar estos pacientes, se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis diaria más baja posible (1,25 mg de Tritace® una vez al día) y proceder con especial cuidado ante cualquier aumento de dosis.

- ***Tratamiento de nefropatía diabética o no diabética confirmada***

Dosis inicial recomendada: 1,25 mg de ramipril (medio comprimido de Tritace® 2,5 mg), una vez por día.
Puede incrementarse, dependiendo de la respuesta del paciente, hasta la dosis de mantenimiento de 5 mg de Tritace® una vez por día.
La dosis máxima diaria aconsejable es de 5 mg de Tritace®.

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

Dosis superiores a 5 mg de Tritace® una vez por día no han sido adecuadamente evaluadas en estudios clínicos controlados.

Poblaciones Especiales

- ***Pacientes con deterioro de la función renal:*** con clearance de creatinina de entre 50 y 20 ml/min por 1,73 m^2 de superficie corporal, la dosis diaria inicial es generalmente de 1,25 mg de Tritace®. La dosis máxima diaria permitida en este caso es de 5 mg de Tritace®.
- ***Pacientes en los que no se hubiere corregido completamente una depleción hídrica o salina, en pacientes con hipertensión severa,*** *así como* ***en pacientes en los cuales una reacción hipotensiva constituiría un riesgo especial*** *(por ej., con estenosis relevantes de los vasos coronarios o de los que abastecen el cerebro): considerar la administración de una dosis inicial de 1,25 mg de Tritace® por día.*
- ***Pacientes previamente tratados con un diurético:*** considerar interrumpir la administración del diurético por lo menos 2 a 3 días (o más) - dependiendo de la duración de la acción del diurético - antes de comenzar el tratamiento con Tritace®, o una reducción de la dosis de diurético. La dosis diaria inicial en pacientes previamente tratados con un diurético es generalmente de 1,25 mg de Tritace®.
- ***Pacientes con deterioro de la función hepática:*** la respuesta al tratamiento con Tritace® puede incrementarse o reducirse. En consecuencia, el tratamiento de estos pacientes debe iniciarse exclusivamente bajo una estricta supervisión médica. En tales casos, la dosis diaria máxima permitida es de 2,5 mg de Tritace®.
- ***Pacientes de edad avanzada:*** considerar la administración de una dosis inicial reducida de 1,25 mg de Tritace® por día.

Administración

Los comprimidos de Tritace® deben tragarse con suficiente cantidad de líquido (aprox. ½ vaso). Los comprimidos no deben masticarse ni triturarse.

La absorción de ramipril no es afectada significativamente por los alimentos. En consecuencia, Tritace® puede tomarse antes, durante o después de las comidas.

CONTRAINDICACIONES

Ramipril® no debe ser usado:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida a ramipril, a cualquier otro inhibidor de la ECA o a alguno de los excipientes del producto,
- En pacientes con antecedentes de angioedema,
- En pacientes con estenosis arterial renal hemodinámicamente relevante, bilateral o unilateral en el riñón único,
- En pacientes en estado de hipotensión o hemodinámicamente inestables,
- durante el embarazo,

Debe evitarse la utilización de inhibidores de la ECA concomitantemente con tratamientos extracorpóreos que provocan contacto de la sangre con superficies de carga negativa, ya que dicho uso puede causar reacciones anafilactoides severas. Dichos tratamientos extracorpóreos incluyen 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.

ADVERTENCIAS

Angioedema de cabeza, cuello o extremidades

La aparición de angioedema durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA exige la inmediata interrupción del fármaco.

El angioedema de cara, extremidades, labios, lengua, glotis o laringe ha sido reportado en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la ECA. El tratamiento de urgencia del edema angioneurótico con riesgo de vida incluye la inmediata administración de epinefrina (inyección subcutánea o intravenosa lenta) acompañada por monitoreo del ECG y la presión sanguínea. Es aconsejable

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

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

A.N.M.A.T. FOLIO 38 MESA DE ENTRADAS

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

Se ha reportado angioedema intestinal en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos presentaron angioedema facial. Los síntomas correspondientes al angioedema intestinal resolvieron al suspender el inhibidor de la ECA.

Todavía no se dispone de experiencia suficiente respecto del uso de Tritace® en niños, en pacientes con deterioro severo de la función renal (clearance de creatinina inferior a 20 ml/min por 1,73 m^2 de superficie corporal) y en pacientes dializados.

PRECAUCIONES

El tratamiento con Tritace® requiere supervisión médica periódica.

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

En el tratamiento de pacientes con el sistema renina-angiotensina hiperestimulado, debe procederse con especial cuidado (Léase también "*Posología y Forma de administración*"). Dichos pacientes corren riesgo de presentar una caída aguda y pronunciada de la presión sanguínea y un deterioro de la función renal debido a la inhibición de la ECA, especialmente cuando se administra por primera vez o se incrementa la dosis de un inhibidor de la ECA, o de un diurético concomitante. Las dosis iniciales o los aumentos iniciales de la dosis deben estar acompañados de un estricto control de la presión sanguínea, hasta el momento en que no quepa esperar ya una reducción aguda de la presión arterial.

Cabe prever una considerable activación del sistema renina-angiotensina, por ejemplo:

- En pacientes con hipertensión severa y en especial, maligna. La fase inicial del tratamiento requiere una particular supervisión médica.
- En pacientes con insuficiencia cardíaca, especialmente si esta fuera severa o tratada con otras sustancias con potencial antihipertensivo. Si la insuficiencia cardíaca es severa, la fase inicial del tratamiento requiere particular supervisión médica.
- En pacientes con deficiencia de carga o descarga ventricular izquierda hemodinámicamente relevante (por ej., estenosis de la válvula aórtica o mitral). La fase inicial del tratamiento requiere particular supervisión médica.
- En pacientes con estenosis arterial renal hemodinámicamente relevante. La fase inicial del tratamiento requiere particular supervisión médica. Puede ser necesaria la interrupción del tratamiento diurético. Léase también *"Monitoreo de la función renal"*.
- En pacientes previamente tratados con diuréticos. Cuando no es posible interrumpir el uso o reducir la dosis del diurético, la fase inicial del tratamiento requiere particular supervisión médica.
- En pacientes en los cuales existe o puede desarrollarse depleción hídrica o salina (como consecuencia de un consumo insuficiente de líquido o sal, o debido, por ej., a diarrea, vómitos y sudoración excesiva, en casos en los que la sustitución hídrica y salina es inadecuada).

En general, se recomienda corregir la deshidratación, hipovolemia o depleción salina antes de iniciar el tratamiento, sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardíaca, dicha acción correctiva debe ser objeto de cuidadosas consideraciones, tomando en cuenta el riesgo de sobrecarga de volumen. Cuando estos estados se toman clínicamente relevantes, el tratamiento con Tritace® solo debe iniciarse o continuarse si se toman concomitantemente medidas apropiadas para impedir una excesiva caída de la presión arterial y un deterioro de la función renal.

Léase a continuación *"Pacientes con enfermedades hepáticas"*.

- **Pacientes con enfermedades hepáticas**

En pacientes con deterioro de la función hepática, la respuesta al tratamiento con Tritace® puede incrementarse o reducirse. Además, en los pacientes que presentan cirrosis hepática severa con edema y/o ascitis, el sistema renina-angiotensina puede encontrarse considerablemente activado; en consecuencia, debe procederse con especial cuidado cuando se tratan estos pacientes (Léase la sección previa a ésta y la sección *"Posología y Forma de administración"*).

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

En pacientes que correrían un riesgo especial de caída indeseablemente pronunciada de la presión sanguínea (por ej., pacientes con estenosis hemodinámicamente relevante de las arterias

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica M. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

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. Léase *"Posología y Forma de administración"*.

- **Monitoreo de la función renal**

Se recomienda controlar la función renal, especialmente en las semanas iniciales del tratamiento con un inhibidor de la ECA. Se requiere un control especialmente cuidadoso en pacientes con:

- insuficiencia cardíaca.
- enfermedad renovascular, inclusive 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**

Se recomienda monitorear periódicamente el potasio sérico y el sodio sérico. Un control más frecuente del potasio sérico es necesario en pacientes con deterioro de la función renal.

- **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, pacientes con enfermedades del colágeno concomitantes (por ej., lupus eritematoso o esclerodermia) o en pacientes tratados con otras drogas que pueden provocar alteraciones en el hemograma. Léase *"Reacciones adversas"*.

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

Algunos efectos adversos (por ej., algunos síntomas de hipotensión, tales como aturdimiento, 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

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

a) 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 severas, Léase *"Contraindicaciones"*.

b) Asociaciones no recomendadas

SALES DE POTASIO, DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO: cabe prever un 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.

c) Asociaciones a administrar con precaución

- *AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS (POR EJ., DIURÉTICOS) Y OTRAS SUSTANCIAS CON POTENCIAL ANTIHIPERTENSIVO (POR EJ., NITRATOS, ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS, ANESTÉSICOS):* cabe prever una potenciación del efecto antihipertensivo (en lo que concierne a los diuréticos, Léase *"Precauciones"*, *"Reacciones adversas"* y *"Posología y Forma de administración"*). Se recomienda un control periódico del sodio sérico en pacientes sometidos a un tratamiento diurético concomitante.

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

- *SIMPATICOMIMÉTICOS VASOPRESORES:* pueden reducir el efecto antihipertensivo de Tritace®. Se recomienda un control particularmente estricto de la presión sanguínea.
- *ALOPURINOL, INMUNOSUPRESORES, CORTICOSTEROIDES, PROCAINAMIDA, CITOSTÁTICOS Y OTRAS SUSTANCIAS QUE PUEDEN ALTERAR EL HEMOGRAMA:* aumento de la probabilidad de reacciones hematológicas (ver también "Precauciones").
- *SALES DE LITIO:* los inhibidores de la ECA pueden reducir la excreción de litio. Esta reducción puede provocar niveles elevados de litio sérico y aumento de la toxicidad por litio. 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 concomitantemente tratados con antidiabéticos. En consecuencia, se recomienda un monitoreo especialmente estricto de la glucemia en la fase inicial de coadministración.

d) Asociaciones a considerar

- *ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINEs) –por ej. indometacina- Y ÁCIDO ACETILSALICÍLICO:* cabe prever una atenuación del efecto antihipertensivo de Tritace®. Además, el tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA y AINEs puede provocar mayor riesgo de empeoramiento de la función renal y aumento del potasio sérico.
- *HEPARINA:* posible aumento de la concentración sérica de potasio.
- *ALCOHOL:* mayor vasodilatación. Tritace® puede potenciar el efecto del alcohol.
- *SAL:* un aumento del consumo dietario de sal puede atenuar el efecto antihipertensivo de Tritace®.
- *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.

EMBARAZO

Tritace® no debe administrarse durante el embarazo. (Léase: *"Contraindicaciones"*). Descartar embarazo antes de comenzar el tratamiento. Evitar el embarazo cuando sea indispensable el tratamiento con inhibidores de la ECA.
Si una paciente planea quedar embarazada, debe interrumpir el tratamiento con inhibidores de la ECA (es decir, se los debe reemplazar por otra forma de tratamiento).
Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento, la medicación con Tritace® debe remplazarse tan pronto como sea posible por un régimen de tratamiento sin inhibidores de la ECA. De lo contrario se corre el riesgo de dañar el feto.

LACTANCIA

Debido a la insuficiente información disponible acerca del uso de ramipril durante la lactancia, no se recomienda su uso y se prefiere un tratamiento alternativo con perfil de seguridad mejor establecido para ser administrado durante el amamantamiento, sobre todo en caso de recién nacidos o prematuros.

CARCINOGÉNESIS

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 una respuesta neoplásica o preneoplásica.

MUTAGÉNESIS

Pruebas extensivas de mutagenicidad en las que se emplearon varios sistemas de ensayo, no aportaron indicio alguno de que ramipril posea propiedades mutagénicas o genotóxicas.

REPRODUCCIÓN Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

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

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

ramipril a ratas hembras durante el período fetal y la lactancia provocó daños renales irreversibles (dilatación de la pelvis renal) en las crías, con dosis diarias de 50 mg/kg de peso corporal o más. Cuando se administraron inhibidores de la ECA a mujeres en el segundo y tercer trimestre de embarazo, se registraron efectos perjudiciales en el feto y en el recién nacido que incluyeron - a veces, conjuntamente con oligohidramnios (presumiblemente como expresión de deterioro de la función renal fetal) - deformaciones craneofaciales, hipoplasias pulmonares, contracturas de miembros fetales, hipotensión, anuria, insuficiencia renal reversible e irreversible, así como también muerte. También se registraron en humanos nacimientos prematuros, retardo del desarrollo intrauterino y persistencia del conducto de Botallo, aunque no es seguro que estos fenómenos sean consecuencia de la exposición a inhibidores de la ECA.

EMPLEO EN INSUFICIENTES HEPÁTICOS O RENALES
Ver "Posología/Dosificación –Forma de administración".

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

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.

	Frecuente	Poco Frecuente	Raramente	Muy Raramente	Desconocida
Trastornos cardíacos		Isquemia miocárdica incluyendo angina de pecho o infarto de miocardio, taquicardia, arritmia, palpitacionesedema periférico			
Trastornos linfáticos y sanguíneos		Eosinofilia.	Recuento de glóbulos blancos disminuido (incluyendo neutropenia o agranulocito_sis), recuento de glóbulos rojos disminuido, hemoglobina disminuida, recuento de plaquetas disminuido.		Falla de la médula ósea, pancitopenia, anemia hemolítica.
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareo.	Vértigo, parestesia, ageusia (pérdida del gusto), disgeusia (alteraciones del gusto).	Temblor, trastorno del equilibrio.		Isquemia cerebral incluyendo accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio, habilidades psicomotoras disminuidas, sensación de

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

SANOFI

					quemazón, parosmia (trastomos del olfato).
Trastomos oculares		Alteraciones visuales incluyendo visión borrosa.	Conjuntivitis.		
Trastomos del oído y laberínticos			Alteraciones auditivas, tinnitus.		
Trastomos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos irritativa no productiva, bronquitis, sinusitis, disnea.	Broncoespasmos incluyendo asma agravada, congestión nasal.			
Trastomos gastrointestinales	Inflamación gastrointestinal, alteraciones digestivas, malestar abdominal, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos.	Pancreatitis con desenlace fatal, aumento de las enzimas pancreáticas, angioedema del intestino delgado, dolor abdominal superior incluyendo gastritis, constipación, boca seca	Glositis (inflamación de la lengua).		Estomatitis aftosa (reacción inflamatoria de la mucosa de la cavidad oral).
Trastomos renales y urinarios		Daño renal incluyendo falla renal aguda, disminución del flujo urinario, empeora miento de proteinuria pre-existente, aumento de la urea y creatinina sanguínea			
Trastomos de piel y tejido celular subcutáneo	Rash, en particular máculo-papular.	Angioedema con desenlace fatal (pudiendo convertirse en amenazante para la vida, raramente un curso severo puede causar obstrucción fatal); prurito, hiperhidrosis (sudoración).	Dermatitis exfoliativa, urticaria, onicolisis.	Reacción de fotosensibilidad	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pénfigo, psoriasis agravada, dermatitis psoriasiformeexantema o enantema penfigoide o liquenoide, alopecia.
Trastomos del tejido musculoes quelético y conectivo	Espasmos musculares (calambres musculares), mialgia.	Artralgia.			
Trastomos del sistema endócrino					Síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH, por sus siglas en inglés)
Trastomos metabólicos y nutricionales	Aumento del potasio sanguíneo	Anorexia, disminución del apetito.			Disminución del sodio sanguíneo
Trastomos vasculares	Hipotensión ortostática, disminución de la presión sanguínea (alteración de la regulación ortostática), síncope.	Rubefacción	Estenosis vascular, hipoperfusión (exacerba ción de alteraciones en la perfusión). Vasculitis		Fenómeno de Raynaud

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

Trastornos generales	Dolor torácico, fatiga.	Fiebre	Astenia (debilidad).		
Trastornos del sistema inmune					Reacción anafiláctica o anafilactoidea, aumento de anticuerpo antinuclear.
Trastornos Hepatobiliares		Aumento de las enzimas hepáticas y/o bilirrubina conjugada.	Ictericia colestásica, daño hepatocelular		Falla hepática aguda, hepatitis colestásica o citolítica (el desenlace fatal ha sido muy excepcional).
Trastornos reproductivos y mamarios		Impotencia eréctil transitoria, disminución de la libido.			Ginecomastia.
Trastornos Psiquiátricos		Humor depresivo, ansiedad, nerviosismo, agitación, alteraciones del sueño incluyendo somnolencia.	Estado confusional		Trastornos de atención

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas. La sobredosis puede causar vasodilatación periférica excesiva (con marcada hipotensión, shock), bradicardia, trastornos electrolíticos e insuficiencia renal.

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, que sólo se encuentra disponible en algunos laboratorios de investigación) además de la sustitución de volumen y sal. 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 considerara la aplicación de diálisis o hemofiltración, léase "Contraindicaciones".

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología (léanse al final del prospecto).

PRESENTACIONES

Tritace® 2,5 mg: envases de 30 y 60 comprimidos ranurados.
Tritace® 5 mg: envases de 30 comprimidos ranurados.
Tritace® 10 mg: envases de 30 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener a temperatura ambiente inferior a 25°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

Comprimidos de 2,5 y 5 mg: Elaborados en Av. Int. Tomkinson 2054; San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Comprimidos de 10 mg: Elaborados en sanofi-aventis de México, S.A. de C.V., Acueducto del Alto Lerma N° 2, Zona Industrial de Ocoyoacac; México.
Acondicionado en: Av. Int. Tomkinson 2054, San Isidro, Provincia. de Buenos Aires, Argentina

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.156
Directora Técnica

4244

A.N.M.A.T. FOLIO 44 MESA DE ENTRADAS

SANOFI

sanofi-aventis Argentina S.A.
Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Tel: (011) 4732 5000
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 38802
Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica, Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA DEL:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694, (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777
HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767
ALTERNATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES

Última revisión: TRITACE_CCDS V10_sav009/abr12 – Aprobado por Disposición N° .....

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.955
Directora Técnica