



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-104718981-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-104718981-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SERVIER ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRIVERAM 10-5-5, 20-5-5, 20-10-5, 20-10-10 y 40-10-10/ ATORVASTATINA (equivalente a atorvastatina calcio trihidrato) – PERINDOPRIL ARGININA (equivalente a perindopril) – AMLODIPINA (equivalente a besilato de amlodipina), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ATORVASTATINA 10 mg (equivalente a 10,82 mg de atorvastatina calcio trihidrato) – PERINDOPRIL ARGININA 5 mg (equivalente a 3,40 mg de perindopril) – AMLODIPINA 5 mg (equivalente a 6,935 mg de besilato de amlodipina); ATORVASTATINA 20 mg (equivalente a 21,64 mg de atorvastatina calcio trihidrato) – PERINDOPRIL ARGININA 5 mg (equivalente a 3,40 mg de perindopril) – AMLODIPINA 5 mg (equivalente a 6,935 mg de besilato de amlodipina); ATORVASTATINA 20 mg (equivalente a 21,64 mg de atorvastatina calcio trihidrato) – PERINDOPRIL ARGININA 10 mg (equivalente a 6,79 mg de perindopril) – AMLODIPINA 5 mg (equivalente a 6,935 mg de besilato de amlodipina); ATORVASTATINA 20 mg (equivalente a 21,64 mg de atorvastatina calcio trihidrato) – PERINDOPRIL ARGININA 10 mg (equivalente a 6,79 mg de perindopril) – AMLODIPINA 10 mg (equivalente a 13,87 mg de besilato de amlodipina) y ATORVASTATINA 40 mg (equivalente a 43,28 mg de atorvastatina calcio trihidrato) – PERINDOPRIL ARGININA 10 mg (equivalente a 6,79 mg de perindopril) – AMLODIPINA 10 mg (equivalente a 13,87 mg de besilato de amlodipina); aprobada por Certificado N° 58.120.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma SERVIER ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TRIVERAM 10-5-5, 20-5-5, 20-10-5, 20-10-10 y 40-10-10/ ATORVASTATINA (equivalente a atorvastatina calcio trihidrato) – PERINDOPRIL ARGININA (equivalente a perindopril) – AMLODIPINA (equivalente a besilato de amlodipina), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ATORVASTATINA 10 mg (equivalente a 10,82 mg de atorvastatina calcio trihidrato) – PERINDOPRIL ARGININA 5 mg (equivalente a 3,40 mg de perindopril) – AMLODIPINA 5 mg (equivalente a 6,935 mg de besilato de amlodipina); ATORVASTATINA 20 mg (equivalente a 21,64 mg de atorvastatina calcio trihidrato) – PERINDOPRIL ARGININA 5 mg (equivalente a 3,40 mg de perindopril) – AMLODIPINA 5 mg (equivalente a 6,935 mg de besilato de amlodipina); ATORVASTATINA 20 mg (equivalente a 21,64 mg de atorvastatina calcio trihidrato) – PERINDOPRIL ARGININA 10 mg (equivalente a 6,79 mg de perindopril) – AMLODIPINA 5 mg (equivalente a 6,935 mg de besilato de amlodipina); ATORVASTATINA 20 mg (equivalente a 21,64 mg de atorvastatina calcio trihidrato) – PERINDOPRIL ARGININA 10 mg (equivalente a 6,79 mg de perindopril) – AMLODIPINA 10 mg (equivalente a 13,87 mg de besilato de amlodipina) y ATORVASTATINA 40 mg (equivalente a 43,28 mg de atorvastatina calcio trihidrato) – PERINDOPRIL ARGININA 10 mg (equivalente a 6,79 mg de perindopril) – AMLODIPINA 10 mg (equivalente a 13,87 mg de besilato de amlodipina); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-19382484-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-19382527-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.120, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2019-104718981-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.04.07 09:48:38 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.07 09:48:40 -03:00

Proyecto de Prospecto

TRIVERAM®

Atorvastatina 10 mg / Perindopril Arginina 5 mg/ Amlodipina 5 mg
Atorvastatina 20 mg / Perindopril Arginina 5 mg/ Amlodipina 5 mg
Atorvastatina 20 mg/ Perindopril Arginina 10 mg/ Amlodipina 5 mg
Atorvastatina 20 mg/ Perindopril Arginina 10 mg/ Amlodipina 10 mg
Atorvastatina 40 mg/ Perindopril Arginina 10 mg/ Amlodipina 10 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Francesa

COMPOSICIÓN

TRIVERAM 10 mg/5mg/5mg: cada comprimido recubierto contiene 10 mg de atorvastatina (equivalente a 10,82 mg de atorvastatina calcio trihidrato), 5 mg de perindopril arginina (equivalente a 3,40 mg de perindopril) y 5 mg de amlodipina (equivalente a 6,935 mg de besilato de amlodipina).

TRIVERAM 20 mg/5mg/5mg: cada comprimido recubierto contiene 20 mg de atorvastatina (equivalente a 21,64 mg de atorvastatina calcio trihidrato), 5 mg de perindopril arginina (equivalente a 3,40 mg de perindopril) 5 mg de amlodipina (equivalente a 6,935 mg de besilato de amlodipina).

TRIVERAM 20 mg/5mg/10mg: cada comprimido recubierto contiene 20 mg de atorvastatina (equivalente a 21,64 mg de atorvastatina calcio trihidrato), 10 mg de perindopril arginina (equivalente a 6,79 mg de perindopril) y 5 mg de amlodipina (equivalente a 6,935 mg de besilato de amlodipina).

TRIVERAM 20 mg/10mg/10mg: cada comprimido recubierto contiene 20 mg de atorvastatina (equivalente a 21,64 mg de atorvastatina calcio trihidrato), 10 mg de perindopril arginina (equivalente a 6,79 mg de perindopril) y 10 mg de amlodipina (equivalente a 13,87 mg de besilato de amlodipina).

TRIVERAM 40 mg/10mg/10mg: cada comprimido recubierto contiene 40 mg de atorvastatina (equivalente a 43,28 mg de atorvastatina calcio trihidrato), 10 mg de perindopril arginina (equivalente a 6,79 mg de perindopril) y 10 mg de amlodipina (equivalente a 13,87 mg de besilato de amlodipina).

Excipientes:

Núcleo: Lactosa; Carbonato de calcio (E170); Hipromelosa (E463); carboximetilalmidón sódico; Celulosa microcristalina (E460); Maltodextrina; Estearato de magnesio (E572).

Recubrimiento: Glicerol (E422); Hipromelosa; Macrogol 6000; Estearato de magnesio (E572); Dióxido de titanio (E171); Óxido de hierro amarillo (E172).

INDICACIÓN TERAPÉUTICA

Triveram está indicado para el tratamiento sustitutivo de la hipertensión esencial y/o enfermedad arterial coronaria estable con hipercolesterolemia primaria o hiperlipidemia mixta en pacientes adultos que ya se controlan adecuadamente con las mismas dosis de perindopril, amlodipina y atorvastatina que las de la asociación.

Farm. NAYLA SABBATELLA
IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT
DIRECTORA TÉCNICA
SERVICIO ARGENTINO S.A.
Página 1 de 43

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes modificadores de los lípidos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, otras combinaciones.

Código ATC: C10BX

Mecanismo de acción:

Atorvastatina

Atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante responsable de la conversión de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A a mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol. Los triglicéridos y el colesterol se incorporan a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el hígado y se liberan al plasma para su distribución por los tejidos periféricos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se forman a partir de las VLDL y se catabolizan principalmente a través del receptor con elevada afinidad por las LDL (receptor LDL).

Perindopril

Perindopril es un inhibidor de la enzima que transforma la angiotensina I en angiotensina II (enzima convertidora de la angiotensina, ECA). La enzima convertidora, o quinasa, es una exopeptidasa que facilita la conversión de la angiotensina I en el vasoconstrictor angiotensina II y que descompone el vasodilatador bradiquinina en un heptapéptido inactivo. La inhibición de la ECA reduce la angiotensina II en el plasma, con lo que aumenta la actividad plasmática de la renina (al inhibirse la retroalimentación negativa de la liberación de renina) y reduce la secreción de aldosterona. Como la ECA inactiva la bradiquinina, la inhibición de la ECA aumenta además la actividad de los sistemas calicreína-quinina circulante y local (y, en consecuencia, también la activación del sistema prostaglandínico). Es posible que este mecanismo contribuya a la acción hipotensora de los IECA y responda, en parte, a algunos de sus efectos secundarios (p. ej., tos). Perindopril actúa a través de su metabolito activo, el perindoprilato. Los demás metabolitos no inhiben la actividad de la ECA *in vitro*.

Amlodipina

Amlodipina es un inhibidor del flujo de los iones de calcio que pertenece al grupo de las dihidropiridinas (bloqueador de los canales lentos o antagonistas del calcio) e inhibe el flujo transmembranario de los iones de calcio hacia los músculos lisos cardíaco y vascular.

Efectos farmacodinámicos:

Atorvastatina

Atorvastatina reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol y de lipoproteínas inhibiendo en el hígado la HMG-CoA reductasa y la subsiguiente biosíntesis hepática de colesterol, aumentando el número de receptores hepáticos para la LDL en la superficie celular, lo que da lugar a un incremento de la absorción y el catabolismo de las LDL.

Atorvastatina reduce la producción de LDL y el número de partículas LDL. Atorvastatina produce un profundo y sostenido aumento en la actividad de los receptores para la LDL, junto con una modificación beneficiosa en la calidad de las LDL circulantes. Atorvastatina es eficaz en la reducción del colesterol-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, una población que no responde habitualmente al tratamiento con fármacos hipolipemiantes.

Perindopril

Hipertensión:

Perindopril actúa frente a todos los grados de hipertensión: leve, moderada y grave, observándose un descenso de las presiones arteriales sistólica y diastólica tanto en decúbito supino como en bipedestación.

Perindopril reduce las resistencias vasculares periféricas y disminuye la presión arterial. En consecuencia, aumenta el flujo sanguíneo periférico sin modificar la frecuencia cardíaca.

En general, el flujo sanguíneo renal aumenta, mientras que la tasa de filtración glomerular (TFG) no suele cambiar.

Insuficiencia cardíaca:

Perindopril reduce el trabajo cardíaco, al disminuir la precarga y la poscarga.

Amlodipina

El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipina se debe a un efecto relajante directo del músculo liso vascular. El mecanismo concreto por el que la amlodipina alivia la angina no se ha establecido por completo, no obstante, la amlodipina reduce la carga isquémica total a través de estas dos acciones:

1) dilatando las arteriolas periféricas y reduciendo así la resistencia periférica total (poscarga) contra la que trabaja el corazón. Como la frecuencia cardíaca se mantiene estable, esta descarga del corazón reduce el consumo energético y los requerimientos de oxígeno del miocardio.

2) probablemente también dilatando las principales arterias y arteriolas coronarias, tanto en las regiones sanas como en las isquémicas. Esta dilatación aumenta la liberación de oxígeno al miocardio de los pacientes con espasmo de las arterias coronarias (angina de Prinzmetal o variante).

Eficacia clínica y seguridad:

No se ha investigado el efecto de Triveram sobre la morbimortalidad.

Atorvastatina

En un estudio de dosis-respuesta, atorvastatina ha demostrado reducir las concentraciones del colesterol total (30% - 46%), el colesterol LDL (41% - 61%), la apolipoproteína B (34% - 50%) y los triglicéridos (14% - 33%), y producir aumentos variables en el HDL-C y la apolipoproteína A1. Estos resultados concuerdan con lo observado en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, diversas formas de hipercolesterolemia no familiar y en la hiperlipidemia mixta, incluyendo pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente.

Se ha demostrado que las reducciones en el colesterol total, colesterol LDL y apolipoproteína B reducen el riesgo de episodios cardiovasculares y mortalidad cardiovascular.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Se incluyeron 335 pacientes en un estudio de uso compasivo, abierto y multicéntrico de 8 semanas con una fase de ampliación opcional de longitud variable; de ellos, 89 fueron identificados como pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, de entre los cuales, el porcentaje medio de reducción del colesterol LDL fue de aproximadamente un 20%. Atorvastatina se administró en dosis de hasta 80 mg/día.

Prevención de la enfermedad cardiovascular

ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) es un ensayo aleatorizado e internacional con un diseño factorial 2x2. En ASCOT se trató de comparar el efecto de dos tratamientos antihipertensivos en 19.257 pacientes (rama antihipertensiva, ASCOT-BPLA), y los efectos de la adición de 10 mg de atorvastatina, en comparación con placebo, sobre los episodios coronarios mortales y no mortales en 10.305 pacientes (rama hipolipemiente, ASCOT-LLA).

Se evaluó el efecto de atorvastatina sobre los episodios coronarios mortales y no mortales en pacientes hipertensos con edades comprendidas entre 40 y 79 años, sin antecedentes previos de infarto de miocardio ni de angina tratada y con valores de colesterol total $\leq 6,5$ mmol/L (251 mg/dL). Todos los pacientes presentaban al menos 3 de los siguientes factores de riesgo cardiovascular predefinidos: sexo masculino, edad ≥ 55 años, tabaquismo, diabetes, antecedentes de cardiopatía coronaria (CC) en un familiar de primer grado, índice CT:C-HDL > 6 , enfermedad vascular periférica, hipertrofia ventricular izquierda, episodio cerebrovascular previo, anomalía específica en el ECG, proteinuria/albuminuria.

Los pacientes recibieron tratamiento antihipertensivo con amlodipina o atenolol. Para alcanzar el control deseado de la presión arterial ($< 140/90$ mmHg en pacientes no diabéticos, $< 130/80$ mmHg en pacientes diabéticos), se podía añadir perindopril al grupo de amlodipina y bendroflumetiazida al grupo de atenolol.

Los pacientes fueron tratados con terapia antihipertensiva (tratamiento con amlodipina o atenolol) y con 10 mg/día de atorvastatina (n=5.168) o con placebo (n=5.137).

La combinación de atorvastatina y amlodipina redujo significativamente la variable principal de episodios coronarios mortales e infarto de miocardio no mortal en un 53% (IC del 95% [0,31; 0,69], $p < 0,0001$), en comparación con la rama de placebo + amlodipina y en un 39% (IC del 95% [0,08; 0,59], $p < 0,016$), en comparación con la rama de atorvastatina + atenolol.

En un subgrupo de pacientes de ASCOT-LLA, definido en un análisis *a posteriori*, que habían recibido tratamiento concomitante con atorvastatina, amlodipina y perindopril (n=1814), hubo un descenso del 38% en los episodios coronarios mortales y el infarto de miocardio no mortal (IC del 95% [0,36; 1,08]), en comparación con atorvastatina, atenolol y bendroflumetiazida (n=1978). Asimismo, hubo una reducción significativa del 24% en el total de episodios y procedimientos cardiovasculares (IC del 95% [0,59;0,97]), una reducción del 31% en el total de episodios coronarios (IC del 95% [0,48;1,00]) y un descenso significativo del 50% en los ictus mortales y no mortales (IC del 95% [0,29;0,86]), del 39% en la combinación de infarto de miocardio no mortal, episodios coronarios mortales y procedimientos de revascularización coronaria (IC del 95% [0,38;0,97]) y del 42% en la combinación de mortalidad cardiovascular, infartos de miocardio e ictus (IC del 95% [0,40;0,85]).

Perindopril

Hipertensión:

La actividad antihipertensiva máxima se da entre 4 y 6 horas después de administrar una sola dosis, y se mantiene durante al menos 24 horas: los efectos valle son aproximadamente 87-100 % de los efectos pico.

El descenso de la presión arterial ocurre rápidamente. En pacientes con respuesta adecuada, la normalización se alcanza en el plazo de un mes y se mantiene sin la aparición de taquifilaxia.

La suspensión del tratamiento no causa ningún efecto rebote.

Perindopril reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

En la especie humana, perindopril posee propiedades vasodilatadoras confirmadas, mejora la elasticidad de las grandes arterias y reduce el cociente media: lumen de las pequeñas arterias.

El tratamiento adyuvante con un diurético tiazídico produce un efecto sinérgico de tipo aditivo. La asociación de un inhibidor de la ECA y una tiazida reduce además el riesgo de hipopotasemia inducido por el tratamiento diurético.

Pacientes con enfermedad arterial coronaria estable:

El estudio EUROPA fue un ensayo clínico multicéntrico, internacional, aleatorizado y doble ciego controlado con placebo de 4 años de duración.

Se aleatorizó a 12.218 pacientes de más de 18 años, quienes recibieron 8 mg de perindopril tert-butilamina (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) (n=6.110) o un placebo (n=6.108).

La población del ensayo presentaba signos de enfermedad arterial coronaria pero ningún signo clínico de insuficiencia cardíaca. En conjunto, el 90% de los pacientes habían sufrido un infarto de miocardio previo y/o se habían sometido a una revascularización coronaria previa. La mayoría de los pacientes recibió la medicación en estudio además del tratamiento convencional que incluía antiagregantes plaquetarios, hipolipemiantes y betabloqueantes.

El criterio principal de eficacia fue la combinación de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y/o paro cardíaco con respuesta a la reanimación. El tratamiento con 8 mg de perindopril tert-butilamina (equivalente a 10 mg de perindopril arginina), una vez al día, produjo una reducción absoluta significativa en la variable principal del 1,9% (descenso del riesgo relativo del 20%, IC del 95% [9,4; 28,6] – p<0,001).

En pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización se observó una reducción absoluta del 2,2%, lo que corresponde a una RRR del 22,4% (IC del 95% [12,0; 31,6] – p<0,001), en la variable principal, en comparación con placebo.

Otros

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

En dos grandes ensayos aleatorizados y controlados (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] y VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) se examinó el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

El estudio ONTARGET se llevó a cabo en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2, que presentaban pruebas de daños en el órgano diana. El estudio VA NEPHRON-D se realizó en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron un efecto beneficioso significativo en los resultados renales y/o cardiovasculares y la mortalidad, mientras que se observó un incremento del riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Puesto que sus propiedades farmacodinámicas son similares, estos resultados también son relevantes para otros inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

Por tanto, los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben usarse de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskireno a una terapia convencional con un IECA o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio finalizó prematuramente debido a un aumento del riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskireno que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskireno que en el de placebo.

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.789
DISEÑO Y DESARROLLO TÉCNICO
CENTRO ARGENTINO DE INVESTIGACIONES FARMACOLÓGICAS
SI-2020-18354204-APN-DGA#ANMAT
Página 5 de 43

Amlodipina:

En pacientes hipertensos, la administración de una dosis diaria reduce de manera clínicamente significativa la presión arterial en decúbito supino y en bipedestación durante 24 horas. Debido al inicio lento de los efectos, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipina.

En pacientes con angina de pecho, la administración de amlodipina una vez al día aumenta la duración total del ejercicio, el tiempo hasta el comienzo de la angina y el tiempo hasta la depresión del segmento ST de 1 mm, y disminuye la frecuencia de las crisis de angina y el consumo de comprimidos de nitroglicerina.

Amlodipina no se ha asociado con ningún efecto metabólico adverso ni variaciones en los lípidos plasmáticos, y resulta adecuada para tratar a pacientes con asma, diabetes y gota.

Uso en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC)

La eficacia de amlodipina para prevenir los episodios clínicos en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) se ha evaluado en un estudio independiente, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 1.997 pacientes: Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). De estos pacientes, 663 recibieron tratamiento con 5-10 mg de amlodipina, 673 con 10-20 mg de enalapril y 655 con un placebo, además del tratamiento habitual con estatinas, betabloqueantes, diuréticos y ácido acetilsalicílico, a lo largo de 2 años. En el cuadro siguiente se ofrecen los resultados principales de eficacia. Los resultados indican que el tratamiento con amlodipina se asoció con menos hospitalizaciones por angina y procedimientos de revascularización en pacientes con EAC.

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
DIRECTORA TÉCNICA
SECT. EP. S.A.
IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT
Página 6 de 43

Incidencia de resultados clínicos significativos en CAMELOT

Resultados	Tasas de episodios cardiovasculares Nº (%)			Amlodipina vs placebo	
	Amlodipina	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (IC del 95%)	Valor de P
<u>Variable principal</u>					
Episodios cardiovasculares adversos	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Componentes individuales</u>					
Revascularización coronaria	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalización por angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
IM no mortal	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Ictus o AIT	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Muerte cardiovascular	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalización por ICC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Paro cardíaco con reanimación	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NP	0,04
Enfermedad vascular periférica de nuevo inicio	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Abreviaturas: ICC = insuficiencia cardíaca congestiva; IC = intervalo de confianza; IM = infarto de miocardio; AIT = accidente isquémico transitorio.

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca

Los estudios hemodinámicos y los ensayos clínicos controlados basados en la realización de ejercicios en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II-IV de la NYHA han mostrado que amlodipina no produce ningún deterioro clínico en cuanto a la tolerancia al esfuerzo, la fracción de eyección ventricular izquierda y la sintomatología clínica.

En un estudio controlado con placebo (PRAISE) diseñado para evaluar a pacientes con insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA tratados con digoxina, diuréticos e inhibidores de la ECA, se comprobó que amlodipina no incrementaba el riesgo de mortalidad ni de morbimortalidad combinada en la insuficiencia cardíaca.

En un estudio de seguimiento a largo plazo y controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipina en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase III y IV de la NYHA, sin síntomas clínicos ni datos objetivos que pudieran sugerir una enfermedad isquémica subyacente, y que recibían dosis estables de inhibidores de la ECA, digitálicos y diuréticos, amlodipina no modificó la mortalidad cardiovascular total. En esta misma población, amlodipina se asoció con un aumento de las notificaciones de edema pulmonar.

Ensayo de tratamientos de prevención del infarto de miocardio (ALLHAT)

Se realizó un estudio aleatorizado y doble ciego de morbimortalidad denominado Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) para comparar nuevos tratamientos farmacológicos: amlodipina, 2,5-10 mg/día (antagonista de los canales del calcio) o lisinopril, 10-40 mg/día (inhibidor de la ECA), como tratamientos de primera línea frente al diurético tiazídico clortalidona, 12,5-25 mg/día, en pacientes con hipertensión leve o moderada.

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763

IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT

Página 7 de 43

Un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 o más años fueron aleatorizados y vigilados durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían al menos un factor adicional de riesgo coronario incluyendo: infarto de miocardio o ictus previo (> 6 meses antes del reclutamiento) o documentación de otra enfermedad cardiovascular aterosclerótica (en total, 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), colesterol-HDL < 35 mg/dL (11,6%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por electrocardiograma o ecocardiograma (20,9%), consumo actual de cigarrillos (21,9%).

La variable principal fue una combinación de cardiopatía coronaria mortal e infarto de miocardio no mortal. No hubo diferencias significativas en la variable principal entre el tratamiento basado en amlodipina y el tratamiento basado en clortalidona: RR 0,98, IC del 95% (0,90-1,07) $p=0,65$. Con respecto a las variables secundarias, la incidencia de insuficiencia cardíaca (componente de una variable cardiovascular combinada) fue significativamente mayor en el grupo de amlodipina que en el de clortalidona (10,2% frente a 7,7%, RR 1,38, IC del 95% [1,25-1,52] $p<0,001$). Sin embargo, no hubo ninguna diferencia significativa en la mortalidad por todas las causas entre el tratamiento basado en amlodipina y el basado en clortalidona (RR 0,96, IC del 95% [0,89-1,02] $p=0,20$).

Población pediátrica

No hay datos disponibles sobre el uso de Triveram en la infancia.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido una exención específica para el producto Triveram en todos los subconjuntos de la población pediátrica para el tratamiento de los trastornos isquémicos de las arterias coronarias, la hipertensión y el colesterol elevado (ver sección 4.2 con información sobre el uso pediátrico).

Propiedades farmacocinéticas

En un estudio de interacción farmacocinética en sujetos sanos, la coadministración de 40 mg de atorvastatina, 10 mg de amlodipina y 10 mg de perindopril arginina incrementó en un 23% la AUC de atorvastatina, lo que no es clínicamente relevante. La concentración máxima de perindopril aumentó en un 19%, pero la farmacocinética de perindoprilato, el metabolito activo, no se vio afectada. La velocidad y la magnitud de absorción de amlodipina coadministrada con atorvastatina y perindopril no fue significativamente diferente de la velocidad y grado de absorción de amlodipina administrada sola.

Atorvastatina:

Absorción

Atorvastatina se absorbe rápidamente tras su administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) se alcanzan al cabo de 1 a 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción con la dosis de atorvastatina. Tras su administración oral, los comprimidos recubiertos con película de atorvastatina tienen una biodisponibilidad del 95% al 99%, comparado con las soluciones orales. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina es de aproximadamente un 12% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente un 30%. La baja disponibilidad sistémica se atribuye a un aclaramiento presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o a un metabolismo hepático de primer paso.

Distribución

El volumen medio de distribución de atorvastatina es de aproximadamente 381 L. Atorvastatina se une a las proteínas plasmáticas en $\geq 98\%$.

Dir. NAYLA SABBATELLI
M.N. 14 700
DIRECTORA TÉCNICA
SECRETARÍA ARGENTINA S.A.
IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT
Página 8 de 43

Biotransformación

Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 a sus derivados orto- y parahidroxiados y a distintos productos de la beta-oxidación. Aparte de utilizar otras rutas metabólicas, estos productos son posteriormente metabolizados mediante glucuronidación. *In vitro*, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por los metabolitos orto- y parahidroxiados es equivalente a la de atorvastatina. Aproximadamente, el 70% de la actividad inhibitoria circulante de la HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos.

Excreción

Atorvastatina se elimina principalmente por la bilis tras el metabolismo hepático y/o extrahepático. No obstante, atorvastatina no parece sufrir una recirculación enterohepática significativa. La semivida de eliminación plasmática media de atorvastatina en la especie humana es de aproximadamente 14 horas. La semivida de la actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente 20-30 horas debido al efecto de los metabolitos activos.

Poblaciones especiales

Ancianos: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos son mayores en los ancianos sanos que en los adultos jóvenes, mientras que los efectos sobre los lípidos fueron comparables a los observados en poblaciones de pacientes más jóvenes.

Sexo: Las concentraciones de atorvastatina y sus metabolitos activos en mujeres difieren de las de los hombres (la C_{max} es aproximadamente un 20% mayor y la AUC un 10% inferior, en mujeres). Estas diferencias entre hombres y mujeres no fueron clínicamente significativas, ni produjeron diferencias clínicamente significativas en los efectos sobre los lípidos.

Alteración renal: La enfermedad renal no afecta a las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos, ni a sus efectos sobre los lípidos.

Deterioro hepático: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos aumentan notablemente (aproximadamente 16 veces la C_{max} y aproximadamente 11 veces el AUC) en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica (Child-Pugh B).

Polimorfismo SLCO1B1: La absorción hepática de todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo atorvastatina, implica al transportador OATP1B1. En pacientes con polimorfismo SLCO1B1, existe el riesgo de un aumento en la exposición a atorvastatina, que puede llevar a un riesgo aumentado de rabdomiolisis (ver advertencias y precauciones). El polimorfismo en el gen que codifica el OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) se asocia con una exposición a atorvastatina 2,4 veces superior (AUC) que en individuos sin esta variante genotípica (c.521TT). También es posible una absorción hepática genéticamente alterada de atorvastatina en estos pacientes. Se desconocen las posibles consecuencias para su eficacia.

Perindopril:

Absorción

Después de su administración oral, el perindopril se absorbe con rapidez y alcanza una concentración máxima en la primera hora. La semivida plasmática de perindopril es de 1 hora.

Biotransformación

Perindopril es un profármaco. El 27% de la dosis administrada de perindopril alcanza la circulación sanguínea en forma del metabolito activo perindoprilato. Además del perindoprilato, el perindopril produce cinco metabolitos, todos inactivos. La concentración plasmática máxima de perindoprilato se alcanza entre la tercera y la cuarta hora.

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
DIRECCIÓN TÉCNICA
FARMACIA ARGENTINA
IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT

La ingestión de alimentos disminuye la conversión a perindoprilato y, por tanto, la biodisponibilidad; en consecuencia, perindopril arginina debe administrarse por vía oral, en una sola dosis diaria, por la mañana, antes del desayuno.

Linealidad

Se ha demostrado una relación lineal entre la dosis de perindopril y su exposición plasmática.

Distribución

El volumen de distribución es de aproximadamente 0,2 L/kg de perindoprilato no ligado. La unión del perindoprilato a las proteínas del plasma es del 20%, sobre todo a la enzima convertidora de la angiotensina (dependiendo de la concentración).

Eliminación

El perindoprilato se excreta en la orina y la semivida terminal de la fracción no ligada es de unas 17 horas, por lo que el estado de equilibrio se alcanza en cuatro días.

Poblaciones especiales

Ancianos: La eliminación del perindoprilato disminuye en los ancianos y también en los pacientes con insuficiencia cardíaca o renal.

Alteración renal: Se aconseja ajustar la dosis, en función del grado de alteración (aclaramiento de creatinina).

El aclaramiento del perindoprilato durante la diálisis equivale a 70 ml/min.

Pacientes con cirrosis: La cinética del perindopril se modifica en los enfermos cirróticos: el aclaramiento hepático de la molécula precursora disminuye a la mitad. Sin embargo, la cantidad de perindoprilato formado no se reduce y, por este motivo, no se precisa ningún ajuste posológico.

Amlodipina:

Absorción

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, la amlodipina se absorbe bien y los niveles sanguíneos máximos se alcanzan entre 6 y 12 horas más tarde. La biodisponibilidad absoluta varía entre el 64 y el 80%, según las estimaciones. La biodisponibilidad de amlodipina no se altera con la ingesta de alimentos.

Distribución

El volumen de distribución es de aproximadamente 21 L/kg. Los estudios *in vitro* han revelado que aproximadamente el 97,5% de la amlodipina circulante está unido a las proteínas del plasma.

Biotransformación y eliminación

La semivida de eliminación plasmática terminal es de unas 35-50 horas y coincide con la administración de una dosis diaria. Amlodipina se metaboliza ampliamente en el hígado resultando en metabolitos inactivos; el 10% del compuesto precursor y el 60% de los metabolitos se excretan en la orina.

Poblaciones especiales

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVICIO ASISTENCIAL S.A.
IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT
Página 10 de 43

- Embarazo, lactancia y en mujeres en edad fértil que no empleen medidas anticonceptivas adecuadas;
- Hipotensión grave;
- Shock (incluyendo shock cardiogénico);
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ej. estenosis aórtica de grado alto);
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio;
- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) asociados con el tratamiento previo con un IECA;
- Angioedema hereditario o idiopático;
- Uso concomitante con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (TGF < 60 mL/min/1,73 m²).
- Uso concomitante con sacubitril/valsartan (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" e "Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción").
- Tratamientos extracorpóreos que implican el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente (ver e "Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción")
- Estenosis bilateral significativa de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Las advertencias y precauciones especiales relacionadas con atorvastatina, perindopril y amlodipina son de aplicación para Triveram.

Uso en pacientes con alteraciones de la función hepática:

Debido al componente atorvastatina de Triveram, se deben realizar pruebas periódicas de la función hepática. También se deberán realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deberán controlar hasta que las anomalías queden resueltas. En caso de aumento persistente de las transaminasas +3 veces del valor máximo de normalidad (LSN), se recomienda una reducción de la dosis de atorvastatina, usando los componentes individuales, o la retirada de atorvastatina. Triveram debe administrarse con precaución en pacientes que consuman cantidades considerables de alcohol y/o refieran antecedentes de hepatopatía.

Rara vez los IECA se han asociado con un síndrome que se inicia con una ictericia colestásica y evoluciona hacia una necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. No se comprende el mecanismo de este síndrome. Aquellos pacientes que estén tomando Triveram y que desarrollen ictericia o un aumento notable de las enzimas hepáticas deben suspender Triveram y ser sometidos a un seguimiento médico apropiado.

No se han establecido recomendaciones posológicas en pacientes con alteraciones de la función hepática, en los cuales la semivida de amlodipina se prolonga y los valores AUC son más elevados. Los pacientes tratados con Triveram que sufran una alteración hepática grave deberán ser vigilados estrechamente.

Considerando los efectos de atorvastatina, perindopril y amlodipina, Triveram está contraindicado en pacientes con hepatopatía activa o elevación injustificada y persistente de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad. Triveram se debe administrar con

precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática y en aquellos que consuman cantidades considerables de alcohol y/o refieran antecedentes de hepatopatía. Si se precisa un cambio posológico, se ajustará la dosis de cada componente individual.

Efectos en el músculo esquelético:

Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rhabdomiolisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatina quinasa (CK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemia y mioglobinuria, que puede producir insuficiencia renal.

Determinación de la creatina quinasa:

Los niveles de creatina quinasa (CK) no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados.

Antes del tratamiento:

Atorvastatina debe prescribirse con precaución en pacientes con factores de predisposición para la rhabdomiolisis. El nivel de CK debe determinarse antes de iniciar un tratamiento con estatinas en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Antecedentes de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o consumo de cantidades sustanciales de alcohol
- En ancianos (edad > 70 años) debe considerarse la necesidad de dicha medición, según la presencia de otros factores de predisposición para la rhabdomiolisis
- Situaciones en las que pueden aumentar los niveles en plasma, como interacciones (ver "Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción")
- y poblaciones especiales incluidas subpoblaciones genéticas (ver "Propiedades farmacocinéticas")

En tales situaciones, debe valorarse el riesgo del tratamiento en relación a los posibles beneficios, y se recomienda un seguimiento clínico.

Si los niveles CK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) en la situación inicial, no se debe iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento:

- Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor, calambre o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre o malestar.
- Si estos síntomas se presentan en pacientes que están en tratamiento con Triveram, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento se debe interrumpir.
- En los casos en que los síntomas musculares sean severos y supongan molestias diarias para el paciente, se debe evaluar la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CK se encuentren elevados \leq 5 veces el valor máximo de normalidad.

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.783
DIRECTORA
SERVICIO ARGENTINA S.A.
IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT

- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de atorvastatina o bien la de otra estatina alternativa, a dosis más bajas y bajo estrecha vigilancia del paciente.
- Debe interrumpirse de forma inmediata el tratamiento con Triveram si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 veces el valor máximo de normalidad) o si se diagnostica o sospecha una rhabdomiolisis.

Tratamiento concomitante con otros medicamentos:

Debido al componente atorvastatina, el riesgo de rhabdomiolisis aumenta cuando se administra de forma concomitante Triveram con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes del CYP3A4 o proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). El riesgo de miopatía también puede verse incrementado por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fibrótico, eritromicina, niacina y ezetimiba, telaprevir o la combinación de tipranavir/ritonavir. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen) en lugar de estos medicamentos.

Se han referido muy raros casos de miopatía necrosante inmunomediada (IMNM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. La IMNM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal persistente y creatina quinasa sérica elevada, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con Triveram sea necesaria, deben evaluarse cuidadosamente el beneficio y el riesgo del tratamiento simultáneo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja, por lo que se debe considerar un descenso de la dosis de los componentes individuales. Además, en el caso de inhibidores potentes del CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja, y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.

Atorvastatina no se debe administrar concomitantemente con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o en los 7 días siguientes a la suspensión del tratamiento con ácido fusídico. En los pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, se debe suspender el tratamiento con estatinas durante el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rhabdomiolisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico en combinación con estatinas (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Se debe aconsejar a los pacientes que acudan inmediatamente a su médico si presentan síntomas de debilidad muscular, dolor o dolor a la palpación.

Se puede reanudar el tratamiento con estatinas siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria una administración prolongada de ácido fusídico sistémico (p. ej., para el tratamiento de infecciones graves), la necesidad de administrar concomitantemente Triveram y ácido fusídico únicamente se debe considerar caso por caso y bajo una estrecha supervisión médica.

Enfermedad pulmonar intersticial:

Excepcionalmente, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente en tratamientos a largo plazo. Los síntomas que presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y empeoramiento general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763

IE-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT
SERVIER ARGENTINA S.A.

sospecha de una enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con Triveram.

Diabetes mellitus:

Algunas pruebas sugieren que las estatinas, como grupo, elevan la glucemia, y en algunos pacientes con alto riesgo de diabetes futura pueden producir un nivel de hiperglucemia que requiera la atención formal de la diabetes. Sin embargo, este riesgo se compensa por el descenso del riesgo vascular de las estatinas y, por tanto, no debe ser motivo alguno para suspender el tratamiento con Triveram. Los pacientes de riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², elevación de triglicéridos, hipertensión) que reciban tratamiento con Triveram requieren una vigilancia clínica y bioquímica de acuerdo a las guías nacionales.

Los niveles de glucemia en pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina deben ser controlados cuidadosamente durante el primer mes de tratamiento con medicamentos que contengan un inhibidor de la ECA, como Triveram.

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca:

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser tratados con precaución. En un estudio a largo plazo y controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (categorías III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo de amlodipina que en el de placebo. Los medicamentos que contienen antagonistas del calcio, incluida amlodipina, se deben administrar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, puesto que pueden incrementar el riesgo de futuros episodios cardiovasculares y de mortalidad.

Hipotensión:

Los inhibidores de la ECA, como el perindopril, pueden producir una disminución de la tensión arterial. Raramente se ha observado una hipotensión sintomática en pacientes con hipertensión no complicada y es más probable que suceda en pacientes con hipovolemia debida, por ejemplo, al tratamiento diurético, la dieta sin sal, la diálisis, la diarrea o los vómitos, o bien con una hipertensión grave dependiente de renina. Se ha observado hipotensión sintomática en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, con insuficiencia renal asociada o sin ella. Esto es más probable que ocurra en pacientes con los grados más avanzados de insuficiencia cardíaca, que se refleja en la administración de altas dosis de diuréticos de asa, hiponatremia o alteraciones de la función renal. En pacientes con un riesgo elevado de hipotensión sintomática, se monitorizarán cuidadosamente el inicio del tratamiento y el ajuste posológico. Se deben tener en cuenta consideraciones similares en los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en los que una caída pronunciada de la tensión arterial pueda producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce una hipotensión, deberá colocarse al paciente en posición supina y, si fuera necesario, deberá recibir una infusión intravenosa de una solución de 9 mg/mL de cloruro de sodio (0,9%). Una hipotensión transitoria no es una contraindicación para continuar con el tratamiento, que puede reanudarse generalmente sin dificultad una vez que aumente la presión arterial tras restablecerse la volemia.

El perindopril puede reducir aún más la presión arterial sistémica en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y tensión arterial normal o baja. Este efecto puede anticiparse y no suele ser motivo para interrumpir el tratamiento. Si la hipotensión se vuelve sintomática, puede ser necesaria una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Triveram.

Estenosis de la válvula aórtica o mitral:

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT

Al igual que con otros medicamentos que contienen inhibidores de la ECA, como perindopril, Triveram se administrará con cautela a los pacientes con estenosis mitral y obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, por ejemplo la estenosis aórtica o la miocardiopatía hipertrófica.

Trasplante de riñón:

No existe ninguna experiencia relativa a la administración de perindopril arginina en pacientes con un trasplante de riñón reciente.

Hipertensión renovascular:

Existe un riesgo aumentado de hipotensión e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria del único riñón funcional que son tratados con inhibidores de la ECA (ver "Contraindicaciones"). El tratamiento con diuréticos puede ser un factor que contribuye. La pérdida de función renal puede suceder con solo cambios mínimos en la creatinina sérica incluso en pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Triveram se puede administrar en pacientes con un aclaramiento de creatinina ≥ 60 mL/min, y no resulta adecuado en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 60 mL/min (insuficiencia renal moderada o grave). En estos pacientes, se recomienda un ajuste individual de la dosis de cada uno de los componentes. La vigilancia sistemática del potasio y la creatinina forman parte de la pauta médica habitual en pacientes con insuficiencia renal.

La hipotensión que sigue al inicio del tratamiento con inhibidores de la ECA, como el perindopril, puede alterar aún más la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. En tales circunstancias, se ha descrito insuficiencia renal aguda, habitualmente reversible.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis arterial con un único riñón, que han sido tratados con inhibidores de la ECA, se ha observado aumento en la uricemia y la creatinina sérica, normalmente reversibles tras la suspensión del tratamiento. Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Si también existe una hipertensión renovascular, hay un aumento del riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal.

Algunos pacientes hipertensos sin aparente enfermedad renovascular preexistente han experimentado aumentos en la uricemia y en la creatinina sérica, normalmente leves y transitorios, especialmente cuando perindopril se ha administrado concomitantemente con un diurético. Esto es más probable que suceda en pacientes con insuficiencia renal preexistente. Puede ser necesario reducir la dosis y/o suspender el diurético y/o Triveram.

Amlodipina puede ser administrada a pacientes con insuficiencia renal en las dosis habituales. Los cambios en la concentración plasmática de amlodipina no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal. Amlodipina no es dializable.

No se ha evaluado el efecto de la asociación de Triveram en las alteraciones de la función renal. Las dosis de Triveram deben respetar las dosis recomendadas de los componentes individuales tomados por separado.

Pacientes hemodializados:

Se han descrito reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo que reciben tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA. En estos pacientes, se debe considerar la utilización de un tipo diferente de membrana de diálisis o un grupo diferente de antihipertensivo.

farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVICIO ARGENTINA S.A.
IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT
Página 16 de 43

Hipersensibilidad/angioedema:

Se ha descrito en raras ocasiones angioedema de la cara, extremidades, labios, membranas mucosas, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluyendo perindopril. Esto puede producirse en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Triveram y se debe establecer una monitorización adecuada hasta asegurar una completa resolución de los síntomas. En aquellos casos en los que la inflamación se limitaba a la cara y los labios, el cuadro clínico desapareció generalmente sin tratamiento, aunque los antihistamínicos fueron útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser mortal. Cuando haya una afectación de la lengua, la glotis o la laringe que pueda provocar una obstrucción de las vías respiratorias, deberá administrarse inmediatamente un tratamiento de urgencia. Este puede incluir la administración de adrenalina y/o el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. El paciente debe estar bajo estrecha supervisión médica hasta la resolución completa y sostenida de los síntomas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la toma de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras reciben Triveram.

Se ha descrito raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con IECAs. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante diversos procedimientos incluyendo TAC abdominal, ultrasonidos o cirugía, y los síntomas revirtieron tras interrumpir el tratamiento con el IECA. El angioedema intestinal deberá incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con Triveram que presenten dolor abdominal.

La combinación de perindopril con sacubitril/valsartan está contraindicada debido al aumento de riesgo de angioedema (ver "Contraindicaciones"). El tratamiento con sacubitril/valsartan no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis de perindopril. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitril/valsartan, el tratamiento con perindopril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartan (ver "Contraindicaciones" e "Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción"). El uso concomitante con otros inhibidores de la endopeptidasa neutra (EPN) (por ejemplo, racecadotril) e inhibidores de la ECA también puede aumentar el riesgo de angioedema (ver "Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción"). Por lo tanto, se necesita una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de la EPN (por ejemplo, racecadotril) en pacientes tratados con perindopril.

Utilización concomitante de inhibidores de mTOR (p. ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacientes tratados de forma concomitante con inhibidores de mTOR (p. ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus) pueden tener mayor riesgo de angioedema (es decir, hinchazón de las vías respiratorias o lengua, con o sin afectación respiratoria) (ver "Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción").

Reacciones anafilactoides durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL):

Raramente, se han notificado reacciones anafilactoides con amenaza vital en pacientes tratados con IECAs durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano. Estas reacciones se evitaron mediante la suspensión temporal del tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización:

Se han comunicado casos de pacientes que experimentaban reacciones anafilactoides mientras recibían medicamentos que contienen inhibidores de la ECA, como Triveram, durante tratamientos de desensibilización (ej. veneno de himenópteros). En estos pacientes, estas reacciones se pueden evitar mediante la suspensión temporal del inhibidor de la ECA, pero reaparecen tras una reexposición inadvertida.

Neutropenia /agranulocitosis /trombocitopenia/anemia:

Se ha comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes tratados con IECA. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, raramente se presenta neutropenia. Triveram se debe utilizar con extrema precaución en pacientes con colagenosis vascular, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores de riesgo, especialmente si hay una alteración renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, de los cuales algunos pocos no respondieron a una terapia antibiótica intensiva. Si se utiliza Triveram en este tipo de pacientes, se recomienda una monitorización periódica del recuento de glóbulos blancos y se deberá dar instrucciones a los pacientes para que comuniquen cualquier signo de infección (ej. dolor de garganta, fiebre).

Raza:

Los IECA causan un mayor porcentaje de angioedema en pacientes de raza negra en comparación con pacientes de otras razas.

Por contener un IECA como perindopril, Triveram puede ser menos eficaz en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las poblaciones de otras razas, posiblemente debido a una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Tos:

Se ha descrito tos con el uso de los IECA. Ésta se caracteriza por ser no productiva, persistente y que desaparece al suspender el tratamiento. La tos inducida por los IECA debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de la tos en pacientes tratados con Triveram.

Intervención quirúrgica/anestesia:

En pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que inducen hipotensión, Triveram puede bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. El tratamiento debe suspenderse un día antes de la intervención quirúrgica. Si tiene lugar una hipotensión y se atribuye a este mecanismo, se puede corregir aumentando la volemia.

Hiperpotasemia:

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido perindopril. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, deterioro de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (ej. espironolactona, eplerenona, triamtireno o amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes tratados con otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (ej. Heparina, cotrimoxazol también denominado trimetoprima/sulfametoxazol). El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de

potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Si se considera necesario el uso concomitante de Triveram y de alguno de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico.

Litio:

No se recomienda el uso asociado de litio con medicamentos que contengan perindopril, como Triveram.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existen pruebas de que el uso concomitante de IECA con bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskireno incrementa el riesgo de hipotensión e hiperpotasemia y disminuye la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Por tanto, no se recomienda el bloqueo dual de SRAA mediante el uso combinado de IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskireno.

Si se considera que el tratamiento bloqueador dual es absolutamente necesario, solo debe realizarse bajo supervisión de un especialista y debe estar sujeto a una vigilancia estrecha y frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.

Los IECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben usarse de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Aldosteronismo primario:

Generalmente los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a fármacos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por ello, no se recomienda el uso de este medicamento.

Excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, malabsorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de lactasa de Lapp no deben tomar Triveram.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Los datos de los ensayos clínicos muestran que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskireno está asociado a una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), comparado con el uso de un único preparado con acción sobre el SRAA (ver "Contraindicaciones", "Advertencias y precauciones especiales" y "Propiedades farmacodinámicas").

No se han efectuado estudios de interacción farmacológica con Triveram y otros medicamentos, si bien se han llevado a cabo estudios por separado con atorvastatina, amlodipina y perindopril. Los resultados de estos estudios se indican a continuación.

Medicamentos inductores de hiperpotasemia:

Algunos medicamentos o grupos terapéuticos aumentan la frecuencia de hiperpotasemia: aliskiren, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, AINE, heparinas, inmunosupresores tales como ciclosporina o

tacrolimus, trimetoprima. La combinación de estos medicamentos aumenta el riesgo de hiperpotasemia.

Uso concomitante contraindicado:

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
Perindopril	Aliskiren	El tratamiento concomitante con Triveram y aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (TFG<60 ml/min/1,73 m ²), debido al riesgo de hiperpotasemia, deterioro de la función renal y aumento de la morbimortalidad cardiovascular.
	Tratamientos extracorpóreos	Tratamientos extracorpóreos que implican el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente como diálisis o hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (por ejemplo, membranas de poliacrilonitrilo) y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano debido, al aumento del riesgo de reacciones anafilactoides graves (ver "Contraindicaciones"). Si se requiere este tratamiento, se debe considerar el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de medicamento antihipertensivo.
	Sacubitril/valsartan	El uso concomitante de perindopril con sacubitril/valsartan está contraindicado, ya que la inhibición simultánea de neprilisina y ECA puede aumentar el riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartan no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis del tratamiento con perindopril. El tratamiento con perindopril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartan (ver las "Contraindicaciones" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Uso concomitante no recomendado:

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
Atorvastatina	Inhibidores potentes del CYP3A4	Atorvastatina se metaboliza por la vía del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es sustrato de las proteínas transportadoras, como por ejemplo el transportador hepático OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores del CYP3A4 o de

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
		<p>proteínas transportadoras puede producir niveles elevados de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. El riesgo también puede estar aumentado por la administración concomitante de atorvastatina con otros medicamentos con potencial para inducir miopatía, como derivados del ácido fíbrico y ezetimibe.</p> <p>Los inhibidores potentes del CYP3A4 han demostrado que producen concentraciones notablemente elevadas de atorvastatina. Debe evitarse en lo posible la administración concomitante de Triveram con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). En los casos en que no pueda evitarse la administración concomitante de estos medicamentos con Triveram, se debe considerar el uso de una dosis inicial y máxima inferiores de Triveram y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente.</p>

Perindopril	Aliskireno	Se desaconseja el uso concomitante de Triveram y aliskiren en pacientes no diabéticos o sin insuficiencia renal.
	Tratamiento concomitante con IECA y antagonista de los receptores de angiotensina	Se ha descrito en la bibliografía que el tratamiento concomitante con IECA, como perindopril en el caso de Triveram, y un antagonista de los receptores de angiotensina en pacientes con diagnóstico de enfermedad aterosclerótica, insuficiencia cardíaca o diabetes con daño orgánico conlleva una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y deterioro de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda), si se compara con la administración de un único preparado con acción sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. El bloqueo dual (p. ej., mediante combinación de un IECA con un antagonista de los receptores de angiotensina II) debe limitarse a casos definidos individualmente con una vigilancia cuidadosa de la función renal, los niveles de potasio y la presión arterial.
	Estramustina	Riesgo de incremento de los efectos adversos, como edema angioneurótico (angioedema).
	Litio	Durante la administración concomitante con los IECA se han notificado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad. No se recomienda el uso de litio con Triveram. Si la asociación resulta necesaria, se recomienda un seguimiento cuidadoso de los niveles séricos de litio.

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
	Cotrimoxazol	Los pacientes que toman de forma concomitante cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) pueden tener un mayor riesgo de hiperpotasemia (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").
	Diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., triamtereno, amilorida), potasio (sales)	Estos fármacos son conocidos por inducir hiperpotasemia (potencialmente mortal), sobre todo asociada a una insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos aditivos). Se desaconseja la combinación de Triveram con estos medicamentos. Si el uso concomitante estuviera, no obstante, indicado, se administrarán los medicamentos con cautela y se monitorizará el potasio sérico con frecuencia y creatinina.
Amlodipina	Dantroleno (infusión)	En animales se observó fibrilación ventricular mortal y colapso cardiovascular asociados a hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno por vía intravenosa. Dado el riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la coadministración de medicamentos que contengan antagonistas del calcio, como Triveram, en pacientes sensibles a la hipertermia maligna y como tratamiento de la hipertermia maligna.
	Pomelo o jugo de pomelo	No se aconseja la administración de Triveram, que contiene amlodipina, con pomelo o jugo de pomelo, ya que la biodisponibilidad de amlodipina aumenta en algunos pacientes y, en consecuencia, también los efectos hipotensores.

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT

Página 22 de 43

Página 204 de 225

Uso concomitante con cuidado especial:

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
Atorvastatina	Inhibidores moderados del CYP3A4	Los inhibidores moderados del CYP3A4 (p. ej., eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad del CYP3A4 y que su administración concomitante con atorvastatina puede llevar a una mayor exposición a atorvastatina. Por tanto, debe considerarse una dosis máxima más baja de atorvastatina, componente de Triveram, y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se usa con inhibidores moderados del CYP3A4. Se recomienda el adecuado seguimiento clínico tras el inicio o tras un ajuste de dosis del inhibidor.

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.783
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
Inductores del CYP3A4		La administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A (p. ej., efavirenz, rifampicina, hierba de San Juan) puede reducir de forma variable las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina (inducción del citocromo P450 3A e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), se recomienda la administración simultánea de Triveram con rifampicina, ya que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Sin embargo, se desconoce el efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos, y si no se puede evitar la administración concomitante, se debe monitorizar cuidadosamente la eficacia en los pacientes.
	Digoxina	Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones de digoxina en estado de equilibrio aumentaron ligeramente. Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada.
	Ezetimiba	El uso de ezetimibe en monoterapia se asocia con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiolisis. El riesgo de esos acontecimientos puede, por tanto, estar aumentado con el uso concomitante de ezetimibe y Triveram. Se recomienda una adecuada monitorización clínica de estos pacientes.

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT

Página 24 de 43

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
	Ácido fusídico	<p>El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico y estatinas. El mecanismo de esta interacción (farmacodinámico, farmacocinético o ambos) todavía se desconoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.</p> <p>En los pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, se debe suspender el tratamiento con Triveram durante el tratamiento con ácido fusídico (Ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").</p>
	Gemfibrozilo / derivados del ácido fíbrico	<p>El uso de fibratos en monoterapia se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo de estos acontecimientos puede aumentar con la administración concomitante de derivados del ácido fíbrico y atorvastatina. Si su administración concomitante no puede evitarse, debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina, contenida en Triveram, para alcanzar el objetivo terapéutico, y debe monitorizarse adecuadamente al paciente.</p>
	Inhibidores de las proteínas transportadoras	<p>Los inhibidores de las proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina) pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores hepáticos sobre las concentraciones de atorvastatina en el hepatocito. Si su administración concomitante no puede evitarse, se recomienda la reducción de la dosis y el seguimiento clínico de la eficacia.</p>

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVICIO ARGENTINO

IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
Warfarina		<p>En un ensayo clínico en pacientes que recibían tratamiento crónico con warfarina, la administración concomitante de 80 mg al día de atorvastatina con warfarina produjo una pequeña reducción de aproximadamente 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de tratamiento, que volvió a la normalidad en 15 días de tratamiento con atorvastatina. Aunque sólo se han notificado muy raros casos de interacciones clínicamente significativas con anticoagulantes, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con Triveram en pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos y con una frecuencia suficiente al inicio del tratamiento para asegurar que no se produzca una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya documentado un tiempo de protrombina estable, podrán monitorizarse los tiempos de protrombina en los intervalos normalmente recomendados para los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosis o se interrumpe el tratamiento con el componente atorvastatina de Triveram, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no reciben anticoagulantes.</p>

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
Perindopril	Antidiabéticos (insulina, antidiabéticos orales)	Según indican los estudios epidemiológicos, la administración concomitante de IECA y antidiabéticos (insulinas, antidiabéticos orales) puede prolongar el efecto hipoglucemiante con el riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno parece más probable en las primeras semanas del tratamiento combinado y en los pacientes con insuficiencia renal. Los niveles de glucemia deben ser controlados cuidadosamente durante el primer mes de tratamiento.
	Baclofeno	Potenciación del efecto antihipertensivo. Debe realizarse una monitorización de la presión arterial y una adaptación de la dosis del antihipertensivo en caso necesario.
	Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (incluyendo ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/día)	<p>Cuando se administran simultáneamente IECAs con antiinflamatorios no esteroideos (es decir, ácido acetilsalicílico con pauta posológica antiinflamatoria, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos), puede producirse una atenuación del efecto antihipertensivo.</p> <p>El uso concomitante de IECAs y AINEs puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo un posible fallo renal agudo, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una función renal deficiente preexistente. La asociación de Triveram con AINEs se debe administrar con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben ser hidratados adecuadamente y debe considerarse un seguimiento de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y después de forma periódica.</p>

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
	Racecadotril	Los inhibidores de la ECA (por ejemplo, perindopril) son causa conocida de angioedema. Este riesgo puede estar aumentado durante el uso concomitante con racecadotril (un medicamento utilizado para la diarrea aguda).
	Inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus)	Los pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR pueden tener un mayor riesgo de angioedema (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").
Amlodipina	Agentes inhibidores del CYP3A4	El uso concomitante de amlodipina con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipina. La traducción clínica de estas variaciones de la pK puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.
	Agentes inductores del CYP3A4	No se dispone de datos sobre el efecto de los inductores del citocromo CYP3A4 sobre amlodipina. El uso concomitante de inductores del citocromo CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i> (Hierba de San Juan)) puede producir una reducción en la concentración plasmática de amlodipina. Se debe tener precaución cuando Triveram se utiliza con inductores del citocromo CYP3A4.

Uso concomitante que debe tenerse en cuenta:

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
------------	--------------------------------------	----------------------------------

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
DIRECTORA TÉCNICA

IF-2020-13354204-ARNDGA#ANMAT

Página 28 de 43

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
Atorvastatina	Colchicina	Aunque no se han realizado estudios de interacción con atorvastatina y colchicina, se han notificado casos de miopatía con atorvastatina y colchicina administradas conjuntamente, por lo que se deberá tener precaución cuando se prescriba atorvastatina junto con colchicina.
	Colestipol	Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (aproximadamente un 25%) cuando colestipol se administró junto con atorvastatina. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol que cuando los fármacos se administraron por separado.
	Anticonceptivos orales	La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinilestradiol.
Perindopril	Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina)	Aumento del riesgo de angioedema por el descenso de la actividad de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) inducido por la gliptina en los pacientes tratados concomitantemente con un IECA.
Amlodipina	Simpaticomiméticos	Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los IECA.
	Antidepresivos tricíclicos / Antipsicóticos / anestésicos	El uso concomitante de algunos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con los inhibidores de la ECA puede reducir aún más la presión arterial.

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
	Oro	Raramente se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes tratados con oro por vía inyectable (aurotiomalato de sodio) y con tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA incluyendo perindopril.
	Ciclosporina	No se han realizado estudios de interacción de fármaco con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos o en otras poblaciones, a excepción de pacientes con trasplante renal, donde se observaron aumentos variables de la concentración mínima de ciclosporina (media 0% - 40%). Se debe considerar la monitorización de los niveles de ciclosporina en los pacientes con trasplante renal que estén tomando amlodipino, y se deben realizar reducciones de la dosis de ciclosporina según sea necesario.
Amlodipina / perindopril	Agentes antihipertensivos y vasodilatadores	El uso concomitante de estos agentes puede aumentar los efectos hipotensores de perindopril. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos u otros vasodilatadores puede producir una mayor reducción de la presión arterial.

Recomendaciones de prescripción de las sustancias con interacción:

Cuadro 1. Efecto del medicamento administrado conjuntamente en la farmacocinética de atorvastatina

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.
IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT

Medicamento coadministrado y pauta posológica	Atorvastatina		
	Dosis	Cambio en AUC ^{&}	Recomendación clínica [#]
Tipranavir 500 mg BID/Ritonavir 200 mg BID, 8 días (días 14 al 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	↑ 9,4 veces	En los casos en los que sea necesaria la administración conjunta con atorvastatina, no exceder los 10 mg diarios de atorvastatina. Se recomienda una monitorización clínica de estos pacientes.
Telaprevir 750 mg, cada 8 horas, 10 días	20 mg, SD	↑ 7,9 veces	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg, OD, durante 28 días	↑ 8,7 veces	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 días	20 mg, OD, durante 4 días	↑ 5,9 veces	En los casos en los que sea necesaria la administración conjunta con atorvastatina, se recomiendan dosis de mantenimiento de atorvastatina más bajas. Si las dosis de atorvastatina exceden los 20 mg, se recomienda una monitorización clínica de estos pacientes.
Claritromicina 500 mg BID, 9 días	80 mg, OD, durante 8 días	↑ 4,4 veces	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID desde los días 5-7, aumentado a 400 mg BID el día 8), días 4-18, 30 min después de la dosis de atorvastatina	40 mg, OD, durante 4 días	↑ 3,9 veces	En los casos en los que sea necesaria la administración conjunta con atorvastatina, se recomiendan dosis de mantenimiento de atorvastatina más bajas. Si las dosis de atorvastatina exceden los 40 mg, se recomienda una
Darunavir 300 mg BID/	10 mg, OD, durante 4	↑ 3,3 veces	

FARM. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763

DIRECTORA TÉCNICA

IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT

Página 31 de 43

Ritonavir 100 mg BID, 9 días	días		monitorización clínica de estos pacientes.
Itraconazol 200 mg OD, 4 días	40 mg, SD	↑ 3,3 veces	
Fosamprenavir 700 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 días	10 mg, OD, durante 4 días	↑ 2,5 veces	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	10 mg, OD, durante 4 días	↑ 2,3 veces	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 días	10 mg, OD, durante 28 días	↑ 1,7 veces [^]	No hay recomendaciones específicas.
Zumo de pomelo, 240 mL OD*	40 mg, SD	↑ 37%	No se recomienda la toma conjunta de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina.
Diltiazem 240 mg OD, 28 días	40 mg, SD	↑ 51% [^]	Después del inicio o tras los ajustes de dosis de diltiazem, se recomienda una adecuada monitorización clínica de estos pacientes.
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	10 mg, SD	↑ 33% [^]	Se recomienda una dosis máxima más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg, SD	↑ 18%	No hay recomendaciones específicas.
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg, OD, durante 4 semanas	↓ menos de 1% [^]	No hay recomendaciones específicas.
Antiácidos de hidróxido de magnesio y	10 mg, OD, durante 4 semanas	↓ 35% [^]	No hay recomendaciones específicas.

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVICIO ASISTENCIAL

IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT

Página 32 de 43

aluminio, 30 mL QID, 2 semanas			
Efavirenz 600 mg OD, 14 días	10 mg durante 3 días	↓ 41%	No hay recomendaciones específicas.
Rifampicina 600 mg OD, 7 días (coadministrada)	40 mg SD	↑ 30%	Si no se puede evitar la administración conjunta, se recomienda la coadministración simultánea de atorvastatina y rifampicina con monitorización clínica.
Rifampicina 600 mg OD, 5 días (dosis separadas)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozilo 600 mg BID, 7 días	40 mg SD	↑ 35%	Se recomienda una dosis inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 días	40 mg SD	↑ 3%	Se recomienda una dosis inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Boceprevir 800 mg TID, 7 días	40 mg SD	↑ 2,3 veces	Se recomienda una dosis inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes. La dosis de atorvastatina no debe exceder una dosis diaria de 20 mg durante la administración conjunta con boceprevir.

OD= una vez al día, SD = dosis única, BID = dos veces al día, QID = cuatro veces al día, TID = tres veces al día

El aumento se indica con "↑" y la disminución con "↓".

& Los datos de cambio que aparecen como x veces representan el cociente simple entre la administración conjunta y atorvastatina sola (es decir, 1 vez = ningún

Dr. NAYLA SABBATELLO
 DIRECTORA TÉCNICA
 SERVIER ARGENTINA S.A.
 IF-2020-16354204-APN-DGA#ANMAT

Página 33 de 43

cambio). Los datos de cambio que aparecen como % representan la diferencia % con respecto a atorvastatina sola (es decir, 0% = ningún cambio).

Para conocer la relevancia clínica, ver las secciones 4.4 y 4.5.

* Contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por la CYP3A4. La toma de un vaso de 240 mL de zumo de pomelo también conllevó una disminución de la AUC de 20,4% del metabolito activo ortohidroxilado. Grandes cantidades de zumo de pomelo (más de 1,2 L al día durante 5 días) aumentaron la AUC de atorvastatina 2,5 veces y la AUC de los metabolitos activos (atorvastatina y metabolitos).

^ Actividad equivalente de atorvastatina total.

Cuadro 2. Efecto de atorvastatina en la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente

Pauta posológica de atorvastatina	Medicamento administrado conjuntamente		
	Medicamento/dosis (mg)	Cambio en AUC&	Recomendaciones clínicas
80 mg, OD, durante 10 días	Digoxina, 0,25 mg, OD, 20 días	↑ 15%	Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada.
40 mg, OD, durante 22 días	Anticonceptivo oral OD, 2 meses - Noretindrona, 1 mg - Etinilestradiol, 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	No hay recomendaciones específicas.
80 mg, OD, durante 15 días	*Fenazona, 600 mg, SD	↑ 3%	No hay recomendaciones específicas.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg, BID/ritonavir 200 mg BID, 7 días	Ningún cambio	No hay recomendaciones específicas.
10 mg, OD, durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg, BID, 14 días	↓ 27%	No hay recomendaciones específicas.
10 mg, OD, durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 días	Ningún cambio	No hay recomendaciones específicas.

OD= una vez al día, SD = dosis única, BID = dos veces al día

El aumento se indica con "↑" y la disminución con "↓".

& Los datos de cambio que aparecen como % representan la diferencia % con respecto a atorvastatina sola (es decir, 0% = ningún cambio).

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
DIRECTOR GENERAL
FARMACIA ARGENTINA SA
IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT
Página 34 de 43

* La administración conjunta de dosis múltiples de atorvastatina y fenazona mostró pocos efectos o efectos no detectables en el aclaramiento de fenazona.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Triveram está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar las medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento con Triveram.

Embarazo:

Atorvastatina

No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No se han realizado ensayos clínicos controlados con atorvastatina en esta población. Raramente se han recibido notificaciones de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los estudios en animales han mostrado toxicidad sobre la reproducción.

El tratamiento de la madre con atorvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato, que es un precursor en la biosíntesis del colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico, y normalmente la interrupción del tratamiento hipolipemiente durante el embarazo debe tener poco impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado con la hipercolesterolemia primaria.

Por esta razón, no se debe utilizar atorvastatina en mujeres embarazadas, que intentan quedarse embarazadas o sospechan que pudieran estarlo. El tratamiento con atorvastatina debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada.

Perindopril

No se recomienda el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo. El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo (ver "Contraindicaciones").

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenia tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Las pacientes que estén planificando quedar embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con IECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a IECA durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). Si se produce una exposición a IECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con IECAs deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

Amlodipina

No se ha establecido la seguridad de amlodipina durante el embarazo en la especie humana. En estudios con animales se observó toxicidad para la función reproductora en dosis altas.

Lactancia:

Atorvastatina

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT

Página 35 de 43

Se desconoce si atorvastatina o sus metabolitos se excretan a través de la leche humana. En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos eran similares a las encontradas en la leche. Debido a su potencial para causar graves reacciones adversas, las mujeres que reciban atorvastatina no deben amamantar a sus hijos. Atorvastatina está contraindicada durante la lactancia.

Perindopril

No se recomienda el uso de perindopril durante la lactancia, ya que no se dispone de información en relación a su uso durante la misma y son preferibles los tratamientos alternativos que tengan un mejor perfil de seguridad establecido para su uso durante la lactancia, especialmente si el niño es recién nacido o prematuro.

Amlodipina

Se desconoce si la amlodipina es eliminada en la leche materna.

Fertilidad:

Atorvastatina

En estudios en animales, atorvastatina no tuvo efectos sobre la fertilidad en machos ni hembras.

Perindopril

No se ha apreciado ningún efecto de perindopril sobre la función reproductora o la fertilidad.

Amlodipina

Se han notificado casos de cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides en algunos pacientes tratados con bloqueantes de los canales de calcio. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipina sobre la fertilidad. En un estudio en ratas, se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han efectuado estudios sobre los efectos de Triveram en la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

- Atorvastatina tiene un efecto insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
- Perindopril no influye directamente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, si bien algunos pacientes presentan reacciones individuales relacionadas con el descenso de la presión arterial, sobre todo al inicio del tratamiento o combinado con otra medicación antihipertensiva.
- Amlodipina puede influir de forma leve o moderada sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Si un paciente tratado con amlodipina sufre mareos, cefalea, fatiga o náuseas, su capacidad de reacción podría verse alterada.

Por este motivo, la capacidad para conducir y utilizar máquinas podría verse alterada en los pacientes tratados con Triveram. Se recomienda precaución, sobre todo al iniciar el tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad:

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVICIO TÉCNICO
S.A.
IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT
Página 36 de 43

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente con atorvastatina, amlodipina y perindopril administrados por separado incluyen: nasofaringitis, reacciones alérgicas, hiperglucemia, cefalea, dolor faringolaríngeo, epistaxis, estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea, alteración del ritmo intestinal, mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón articular, dolor de espalda, anomalías en las pruebas de función hepática, creatina quinasa en sangre elevada, somnolencia, mareos, palpitaciones, rubefacción, dolor abdominal, edema, cansancio, parestesia, alteraciones visuales, diplopia, acúfenos, vértigo, hipotensión, tos, disnea, vómitos, disgeusia, erupción cutánea, prurito, astenia.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas durante el tratamiento con atorvastatina, amlodipina, o perindopril administrados de forma separada, y según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas MedDRA basado en la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipina
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Frecuentes	-	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Raras	Muy raras	Muy raras
	Leucopenia/neutropenia	-	Muy raras	Muy raras
	Eosinofilia		Poco frecuentes*	
	Agranulocitosis o pancitopenia	-	Muy raras	-
	Anemia hemolítica en pacientes con una deficiencia congénita de G-6PDH	-	Muy raras	-
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas	Frecuentes	-	Muy raras
	Anafilaxia	Muy raras	-	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia	Frecuentes	-	Muy raras
	Hipoglucemia	Poco frecuentes	Poco frecuentes*	-
	Hiponatremia		Poco frecuentes*	
	Hiperpotasemia, reversible al suspender el tratamiento	-	Poco frecuentes*	-
	Anorexia	Poco frecuentes	-	-
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Poco frecuentes	-	Poco frecuentes
	Cambios de humor (incluyendo ansiedad)	-	-	Poco frecuentes
	Trastornos del estado de ánimo	-	Poco frecuentes	-
	Alteraciones del sueño		Poco frecuentes	
	Depresión	-	-	Poco frecuentes
	Pesadillas	Poco frecuentes	-	-
	Confusión	-	-	Raras

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipina
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	-	Poco frecuentes*	Frecuentes
	Mareos	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Cefalea	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Temblor	-	-	Poco frecuentes
	Disgeusia	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	Síncope	-	Poco frecuentes*	Poco frecuentes
	Hipoestesia	Poco frecuentes	-	Poco frecuentes
	Parestesia	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	Hipertonía	-	-	Muy raras
	Neuropatía periférica	Raras	-	Muy raras
	Confusión	-	Muy raras	-
Amnesia	Poco frecuentes	-	-	
	Trastornos extrapiramidales (síndrome extrapiramidal)	-	-	No conocida
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	Raras	Frecuentes	
	Diplopia	-	-	Frecuentes
	Visión borrosa	Poco frecuentes	-	-
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	Vértigo	-	Frecuentes	-
	Hipoacusia	Muy raras	-	-
Trastornos cardíacos	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo	-	Muy raras	Muy raras
	Angina de pecho	-	Muy raras	-
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	-	Poco frecuentes*	Muy raras
	Taquicardia	-	Poco frecuentes*	-
	Palpitaciones	-	Poco frecuentes*	Frecuentes
Trastornos vasculares	Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión)	-	Frecuentes	Poco frecuentes
	Vasculitis	-	Poco frecuentes*	Muy raras
	Ictus posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo	-	Muy raras	-
	Rubefacción	-	-	Frecuentes
	Fenómeno de Raynaud	-	No conocida	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor faringolaríngeo	Frecuentes	-	-
	Epistaxis	Frecuentes	-	-
	Tos	-	Frecuentes	Poco frecuentes
	Disnea	-	Frecuentes	Frecuentes
	Broncoespasmo	-	Poco frecuentes	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipina
	Neumonía eosinofílica	-	Muy raras	-
	Rinitis	-	Muy raras	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Vómitos	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	Dolor abdominal superior e inferior	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Estreñimiento	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Sequedad de boca	-	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Pancreatitis	Poco frecuentes	Muy raras	Muy raras
	Gastritis	-	-	Muy raras
	Hiperplasia gingival	-	-	Muy raras
	Alteración del tránsito intestinal	-	-	Frecuentes
	Eructos	Poco frecuentes	-	-
Flatulencia	Frecuentes	-	-	
Trastornos hepatobilia-res	Hepatitis citolítica o colestásica	Poco frecuentes	Muy raras	Muy raras
	Ictericia	-	-	Muy raras
	Colestasis	Raras	-	-
	Insuficiencia hepática	Muy raras	-	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	Prurito	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Púrpura	-	-	Poco frecuentes
	Decoloración de la piel	-	-	Poco frecuentes
	Hiperhidrosis	-	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Exantema	-	-	Poco frecuentes
	Alopecia	Poco frecuentes	-	Poco frecuentes
	Angioedema	Raras	Poco frecuentes	Muy raras
	Dermatitis exfoliativa	-	-	Muy raras
	Penfigoide	-	Poco frecuentes*	-
	Empeoramiento de la psoriasis	-	Raras	-
	Síndrome de Stevens-Johnson	Raras	-	Muy raras
	Edema de Quincke	-	-	Muy raras
	Fotosensibilidad	-	Poco frecuentes*	Muy raras
	Necrólisis epidérmica tóxica	Raras	-	-
	Eritema multiforme	Raras	Muy raras	Muy raras
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Hinchazón en las articulaciones	Frecuentes	-
Dolor en las extremidades		Frecuentes	-	-
Artralgia		Frecuentes	Poco frecuentes*	Poco frecuentes
Espasmos musculares		Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Mialgia		Frecuentes	Poco frecuentes*	Poco frecuentes
Dolor de espalda		Frecuentes	-	Poco frecuentes

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipina
	Dolor de cuello	Poco frecuentes	-	-
	Fatiga muscular	Poco frecuentes	-	-
	Miopatía	Raras	-	-
	Miositis	Raras	-	-
	Rabdomiolisis	Raras	-	-
	Tendinopatía, complicada a veces con rotura	Raras	-	-
	Miopatía necrosante inmunomediada (Ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo")	Frecuencia no conocida	-	-
Trastornos renales y urinarios	Alteraciones de la micción	-	-	Poco frecuentes
	Nicturia	-	-	Poco frecuentes
	Polaquiuria	-	-	Poco frecuentes
	Insuficiencia renal	-	Poco frecuentes	-
	Insuficiencia renal aguda	-	Muy raras	-
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	-	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Ginecomastia	Muy raras	-	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	Fatiga	Poco frecuentes	-	Frecuentes
	Edema	-	-	Muy frecuentes
	Dolor de pecho	Poco frecuentes	Poco frecuentes*	Poco frecuentes
	Dolor	-	-	Poco frecuentes
	Malestar	Poco frecuentes	Poco frecuentes*	Poco frecuentes
	Edema periférico	Poco frecuentes	Poco frecuentes*	-
	Pirexia	Poco frecuentes	Poco frecuentes*	-
Exploraciones complementarias	Urea sanguínea elevada	-	Poco frecuentes*	-
	Creatinina sanguínea elevada	-	Poco frecuentes*	-
	Enzimas hepáticas elevadas	-	Raras	Muy raras**
	Bilirrubina sanguínea elevada	-	Rara	-
	Aumento de peso	-	-	Poco frecuentes
	Leucocitos positivos en orina	Poco frecuentes	-	-
	Pérdida de peso	-	-	Poco frecuentes
	Anomalías en las pruebas de función hepática	Frecuentes	-	-
	Creatina quinasa en sangre elevada	Frecuentes	-	-
	Disminución en la hemoglobina y hematocrito	-	Muy raras	-

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.783
DIRECTORA TÉCNICA

IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT

Página 40 de 43

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipina
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Caidas	-	Poco frecuentes*	-

*Frecuencia calculada a partir de los estudios clínicos en los que se notificaron espontáneamente los acontecimientos adversos.

**En general, compatible con colestasis.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han notificado elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas en los pacientes que recibían atorvastatina. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento. En un 0,8% de los pacientes que recibían atorvastatina se produjeron elevaciones clínicamente importantes (> 3 veces el valor máximo de normalidad) de las transaminasas séricas. Estas elevaciones estuvieron relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes.

En ensayos clínicos, al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, un 2,5% de los pacientes tratados con atorvastatina presentaron niveles elevados de creatina quinasa (CK) en suero 3 veces superiores al máximo de normalidad. En un 0,4% de los pacientes tratados con atorvastatina se obtuvieron incrementos en valores 10 veces superiores al límite máximo de normalidad.

Se han notificado los siguientes efectos adversos con algunas estatinas:

- Disfunción sexual.
- Depresión.
- Excepcionalmente, casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamiento a largo plazo.
- Diabetes mellitus: la frecuencia depende de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/L, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión).

Se han reportado casos de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) con otros inhibidores de la ECA. El SIADH se puede considerar como una complicación muy rara pero posible asociada con el tratamiento con inhibidores de la ECA incluyendo el perindopril.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante la notificación de las sospechas de reacciones adversas tras la autorización de comercialización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se ruega a los profesionales sanitarios notificar toda sospecha de reacción adversa.

SOBREDOSIS

No se han notificado casos de sobredosis con Triveram en seres humanos.

Atorvastatina:

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
DIRECCIÓN TÉCNICA
SERVICIO ARGENTINO
IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT
Página 41 de 43

Síntomas y tratamiento

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de atorvastatina. Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte, según sea necesario. Deben realizarse pruebas de función hepática y monitorizar los niveles séricos de CK. Debido a la elevada unión de atorvastatina a las proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis aumente de forma significativa el aclaramiento de atorvastatina.

Perindopril:

Síntomas:

Los síntomas asociados con una sobredosis por inhibidores de la ECA pueden incluir hipotensión, shock circulatorio, alteraciones de electrolitos, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareo, ansiedad y tos.

Tratamiento:

El tratamiento recomendado para el caso de sobredosis es una infusión intravenosa de una solución de cloruro de sodio con 9 mg/ml (al 0,9%). Si sobreviene una hipotensión, se debe colocar al paciente en posición de shock. Si está disponible, puede valorarse el tratamiento con una infusión de angiotensina II y/o catecolaminas por vía intravenosa. Perindopril puede eliminarse de la circulación sistémica por hemodiálisis. Está indicado el uso de marcapasos para una bradicardia resistente a tratamiento. Se deben monitorizar de forma continua las constantes vitales, los electrolitos séricos y la concentración de creatinina.

En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar a su médico ó al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas, TEL 0800-333-0160 / (011) 4658-7777; Hospital Gutiérrez, TEL 0800-444-8694 / (011) 4962-6666/2247; Hospital Pedro de Elizalde, TEL (011) 4300-2115 / (011) 4362-6063 urgentemente e informar el estado del paciente.

Amlodipina:

La experiencia con sobredosis intencionada en seres humanos es limitada.

Síntomas:

Los datos disponibles sugieren que una sobredosis severa puede provocar una excesiva vasodilatación periférica y, posiblemente, taquicardia refleja. Se ha informado de hipotensión sistémica marcada y, probablemente, prolongada que puede llegar incluso al shock seguido de muerte.

Tratamiento:

La hipotensión clínicamente importante, debida a una sobredosis de amlodipina, requiere medidas de apoyo cardiovascular activas, incluida la monitorización frecuente de las funciones cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades y el control del volumen circulante y de la excreción de orina. La administración de vasoconstrictores puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato de calcio puede ser de ayuda para revertir los efectos del bloqueo de los canales del calcio. El lavado gástrico puede ser útil en algunos casos. La administración de carbón activado en voluntarios sanos durante las dos horas siguientes a la ingestión de 10 mg de amlodipina ha demostrado reducir la absorción de amlodipina. Como amlodipina se une en una elevada proporción a las proteínas plasmáticas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno.

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
DIRECTORA TÉCNICA
ESTADO ARGENTINO S.A.

IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT

Página 42 de 43

CONSERVACIÓN

En su envase original, a temperatura no superior a 30°C.

PRESENTACIONES

TRIVERAM 10 mg/5mg/5mg: 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

TRIVERAM 20mg/5mg/5mg: 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

TRIVERAM 20mg/10mg/5mg: 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

TRIVERAM 20mg/10mg/10mg: 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

TRIVERAM 40mg/10mg/10mg: 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud

Certificado N° 58120

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie, Gidy, Francia.

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castaños 3222 - 3° - C1406IHS - Capital Federal.

Directora Técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

Versión: Fecha aprobación ANMAT

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT

Página 43 de 43



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-104718981 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 43 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.28 20:35:10 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.28 20:35:14 -03:00

Proyecto de
Folleto para el Paciente

TRIVERAM®

Atorvastatina 10 mg/ Perindopril Arginina 5 mg/ Amlodipina 5 mg/
Atorvastatina 20 mg/ Perindopril Arginina 5 mg/ Amlodipina 5 mg/
Atorvastatina 20 mg/ Perindopril Arginina 10 mg/ Amlodipina 5 mg/
Atorvastatina 20 mg/ Perindopril Arginina 10 mg/ Amlodipina 10 mg/
Atorvastatina 40 mg/ Perindopril Arginina 10 mg/ Amlodipina 10 mg/

**Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa**

COMPOSICIÓN

TRIVERAM 10 mg/5mg/5mg: cada comprimido recubierto contiene 10 mg de atorvastatina (equivalente a 10,82 mg de atorvastatina calcio trihidrato), 5 mg de perindopril arginina (equivalente a 3,40 mg de la base perindopril), 5 mg de amlodipina (equivalente a 6,935 mg de besilato de amlodipina) y.

TRIVERAM 20mg/5mg/5mg: cada comprimido recubierto contiene 20 mg de atorvastatina (equivalente a 21,64 mg de atorvastatina calcio trihidrato), 5 mg de perindopril arginina (equivalente a 3,40 mg de la base perindopril), 5 mg de amlodipina (equivalente a 6,935 mg de besilato de amlodipina).

TRIVERAM 20mg/5mg/10mg: cada comprimido recubierto contiene 20 mg de atorvastatina (equivalente a 21,64 mg de atorvastatina calcio trihidrato), 10 mg de perindopril arginina (equivalente a 6,79 mg de la base perindopril), 5 mg de amlodipina (equivalente a 6,935 mg de besilato de amlodipina).

TRIVERAM 20mg/10mg/10mg: cada comprimido recubierto contiene 20 mg de atorvastatina (equivalente a 21,64 mg de atorvastatina calcio trihidrato), 10 mg de perindopril arginina (equivalente a 6,79 mg de la base perindopril), 10 mg de amlodipina (equivalente a 13,87 mg de besilato de amlodipina).

TRIVERAM 40mg/10mg/10mg: cada comprimido recubierto contiene 40 mg de atorvastatina (equivalente a 43,28 mg de atorvastatina calcio trihidrato), 10 mg de perindopril arginina (equivalente a 6,79 mg de la base perindopril), 10 mg de amlodipina (equivalente a 13,87 mg de besilato de amlodipina).

Excipientes:

Núcleo: Lactosa; Carbonato de calcio (E170); Hipromelosa (E463); carboximetilalmidón sódico; Celulosa microcristalina (E460); Maltodextrina; Estearato de magnesio (E572).

Recubrimiento: Glicerol (E422); Hipromelosa; Macrogol 6000; Estearato de magnesio (E572); Dióxido de titanio (E171); Óxido de hierro amarillo (E172).

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT

- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es TRIVERAM y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar TRIVERAM
3. Cómo tomar TRIVERAM
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TRIVERAM
6. Información adicional

1. Qué es TRIVERAM y para qué se utiliza

Triveram contiene tres principios activos, atorvastatina, perindopril arginina y amlodipina, en un comprimido.

La atorvastatina pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como estatinas, que son medicamentos que regulan los lípidos (grasas).

El perindopril arginina es un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). En los pacientes con presión arterial alta, actúa dilatando los vasos sanguíneos y facilitando el bombeo de la sangre por parte del corazón.

La amlodipina pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como antagonistas del calcio. En pacientes con presión arterial alta, produce una relajación de los vasos sanguíneos, facilitando así el paso de la sangre. En pacientes con angina (que produce dolor en el pecho), mejora el riego sanguíneo del músculo del corazón, que recibe entonces más oxígeno y, de esta manera, previene el dolor en el pecho.

Triveram se usa para tratar la presión arterial alta (hipertensión) y/o la enfermedad arterial coronaria estable (trastorno que reduce u obstruye el riego de la sangre al corazón) en adultos que sufren, además, uno de los trastornos siguientes:

- Elevación de los niveles de colesterol (hipercolesterolemia primaria), o
- Elevación simultánea de los niveles de colesterol y grasas (triglicéridos) (hiperlipidemia combinada o mixta).

Triveram está indicado para los pacientes que ya están recibiendo atorvastatina, amlodipina, perindopril arginina en comprimidos individuales. En lugar de tomar atorvastatina, perindopril arginina y amlodipina en comprimidos individuales, usted recibe un comprimido de Triveram que contiene los tres principios activos en la misma dosis.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar TRIVERAM

No tome TRIVERAM:

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
DIRECTORA TÉCNICA

IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT

- si es alérgico a la atorvastatina o a cualquier otra estatina, a la amlodipina o a cualquier otro antagonista del calcio, al perindopril o a cualquier otro IECA, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento,
- si sufre o ha sufrido alguna vez una enfermedad del hígado,
- si tiene anomalías inexplicables en las pruebas de función hepática,
- si tiene una presión arterial muy baja (hipotensión),
- si sufre shock cardiogénico (estado en el que el corazón no suministra suficiente sangre al cuerpo),
- si sufre un bloqueo del flujo sanguíneo del ventrículo izquierdo, (por ejemplo, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica y estenosis aórtica de alto grado),
- si tiene un estrechamiento de la válvula aórtica del corazón (estenosis aórtica),
- si padece de insuficiencia cardíaca después de haber tenido un ataque al corazón,
- si ha experimentado síntomas tales como silbidos respiratorios, hinchazón de la cara, lengua o garganta, picor intenso o erupción grave de la piel con otros tratamientos con IECA o si pertenece a una familia en la que hayan sucedido estos síntomas en cualquier otra circunstancia (trastorno conocido como angioedema),
- si sufre de diabetes o insuficiencia renal y está tratado con un medicamento para tratar la hipertensión que contiene aliskireno),
- está recibiendo diálisis o algún otro tipo de filtración de la sangre. dependiendo de la máquina utilizada, puede que Triveram no sea adecuado para usted,
- tiene problemas de riñón que provocan una disminución de la cantidad de sangre que llega a sus riñones (estenosis de la arteria renal),
- está siendo tratado con sacubitril/valsartan, un medicamento para la insuficiencia cardíaca (ver "Advertencias y precauciones" y "Uso de Triveram con otros medicamentos"),
- si sufre de diabetes mellitus o algún problema de riñón y está tratado con aliskiren (medicamento utilizado para tratar la hipertensión),
- si está embarazada o está intentando quedar embarazada, o si es una mujer en edad fértil y no utiliza métodos anticonceptivos fiables,
- si está en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Triveram:

- si tiene problemas hepáticos o antecedentes de enfermedad hepática,
- si tiene problemas moderados o graves en los riñones,
- si bebe regularmente grandes cantidades de alcohol,
- Si está tomando o ha tomado en los últimos 7 días un medicamento denominado ácido fusídico (utilizado para el tratamiento de la infección bacteriana) por vía oral o por inyección. La combinación de ácido fusídico y Triveram pueden conducir a un problema muscular grave (rabdomiolisis).

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVICIO REGISTRO NACIONAL DE MEDICAMENTOS

IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT

- si tiene dolores musculares repetidos o injustificados, o antecedentes personales o familiares de problemas musculares,
- si usted o un familiar cercano sufre de algún problema muscular conocido en la familia,
- si sufrió anteriormente problemas musculares durante el tratamiento con otros hipolipemiantes (p ej. otras estatinas o fibratos),
- si sufre una subactividad de la glándula tiroides (hipotiroidismo),
- si sufre un trastorno o una situación que causa un aumento de los niveles de atorvastatina en su sangre,
- si experimenta síntomas de insuficiencia respiratoria grave durante el tratamiento,
- si sufre de diabetes (azúcar alto en la sangre),
- si tiene insuficiencia cardíaca o cualquier otro problema del corazón,
- si sufre o ha sufrido un ataque reciente al corazón,
- si ha padecido hace poco diarrea o vómitos, o está deshidratado,
- si sufre una estenosis aórtica (estrechamiento del principal vaso sanguíneo que sale del corazón) o miocardiopatía hipertrófica (enfermedad del músculo del corazón) o estenosis de la arteria renal (estrechamiento de la arteria que lleva sangre al riñón),
- si tiene problemas en los riñones, se ha sometido a un trasplante de riñón recientemente o acude a diálisis,
- si tiene aumentados anormalmente los niveles de una hormona llamada aldosterona en su sangre (aldosteronismo primario),
- si usted es una persona mayor,
- si experimenta una reacción alérgica grave con hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta y tiene dificultades para tragar o respirar (angioedema). Esto puede producirse en cualquier momento del tratamiento. Si desarrolla estos síntomas, suspenda el tratamiento con Triveram y consulte a un médico inmediatamente,
- si usted es de raza negra, porque podría correr más riesgo de angioedema y porque este medicamento podría ser menos eficaz a la hora de reducir su tensión arterial en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas, está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos ya que el riesgo de angioedema es mayor:
 - racecadotril (utilizado para tratar la diarrea),
 - sirolimus, everolimus, temsirolimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase de los llamados inhibidores de mTor (usados para evitar el rechazo de órganos trasplantados),
 - sacubitril (disponible como asociación a dosis fijas con valsartan), utilizado para tratar la insuficiencia cardíaca a largo plazo.
- si debe someterse a aféresis de LDL (eliminación del colesterol de la sangre mediante una máquina),
- si está siguiendo un tratamiento de desensibilización para reducir los efectos de la alergia a las picaduras de abeja o de avispa.
- si debe someterse a anestesia y/o cirugía mayor,

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVICIO ANÁLISIS

IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT

- si sufre de una enfermedad vascular del colágeno (enfermedad del tejido conjuntivo), del tipo de lupus eritematoso generalizado o esclerodermia,
- si sigue una dieta con restricción de la sal o toma sucedáneos de la sal que contengan potasio,
- si su médico le ha dicho que sufre de intolerancia a algunos azúcares.
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos para tratar la hipertensión:
 - un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA) (también conocidos como sartanes, p. ej. valsartán, telmisartán, irbesartán), especialmente si tiene problemas renales relacionados con la diabetes
 - aliskireno.

Si reúne alguna de estas condiciones anteriores, consulte a su médico antes o durante el tratamiento con Triveram

Es posible que el médico solicite un análisis de sangre durante el tratamiento para comprobar el estado de los músculos. (Ver "Toma de Triveram con otros medicamentos").

Comuníquese a su médico si siente una debilidad muscular constante. Es posible que se necesiten pruebas y medicamentos adicionales para diagnosticarla y tratarla.

Es posible que su médico examine su función renal, presión arterial y la cantidad de electrolitos (p. ej. potasio) en su sangre a intervalos regulares. Consultar también la información del apartado "No tome Triveram".

Mientras usted tome este medicamento, el médico vigilará estrechamente si sufre diabetes o corre riesgo de sufrirla. Si tiene niveles altos de azúcar y grasa en la sangre, sobrepeso y tensión arterial alta, es probable que corra riesgo de desarrollar una diabetes.

Niños y adolescentes

Triveram no se recomienda para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

Toma de Triveram con otros medicamentos

Comuníquese a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Existen algunos medicamentos que pueden afectar al correcto funcionamiento de Triveram, o los efectos de estos medicamentos pueden verse modificados por Triveram. Este tipo de interacción puede disminuir el efecto de uno o de los dos medicamentos. Alternativamente, este uso conjunto puede aumentar el riesgo o la gravedad de los efectos adversos, incluyendo el importante deterioro muscular conocido como rhabdomiólisis. Asegúrese de informar a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- inmunosupresores (medicamentos que reducen las defensas corporales) usados para el tratamiento de enfermedades

Farm. NATLA SBBB
M.N. 14.783
E1388A TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA
IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT

- autoinmunes o después de un trasplante (p. ej., ciclosporina, tacrolimus),
- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol, posaconazol (medicamentos para tratar infecciones por hongos),
- rifampicina, eritromicina, claritromicina, telitromicina, ácido fusídico*, trimetoprima (antibióticos para infecciones causadas por bacterias),
- colchicina (utilizada en el tratamiento de la gota, una enfermedad que provoca dolor e hinchazón de las articulaciones debido a cristales de ácido úrico),
- otros medicamentos que regulan los lípidos, como gemfibrozilo, otros fibratos, colestipol, ezetimibe, simvastatina,
- algunos antagonistas de los canales del calcio utilizados en el tratamiento de la angina o la tensión arterial alta, p. ej., diltiazem,
- medicamentos que regulan el ritmo cardíaco, como digoxina, verapamilo, amiodarona,
- medicamentos utilizados en el tratamiento de la infección por VIH, p. ej., delavirdina, efavirenz, ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.,
- warfarina (reduce la coagulación sanguínea),
- anticonceptivos orales,
- estiripentol (anticonvulsivo para tratar la epilepsia),
- cimetidina (utilizada para el ardor de estómago y la úlcera péptica),
- fenazona (analgésico),
- antiácidos (productos para la indigestión que contienen aluminio o magnesio),
- medicamentos obtenidos sin receta: *Hypericum perforatum* o hierba de San Juan (hierba medicinal usada para tratar la depresión),
- dantroleno (infusión para combatir las anomalías graves de la temperatura corporal),
- otros medicamentos para la presión alta, como aliskiren, antagonistas de los receptores de angiotensina (p. ej., valsartán). Consultar también la información de los apartados "No tome Triveram" diuréticos (estos medicamentos aumentan la cantidad de orina producida por los riñones),
- medicamentos ahorradores de potasio (p. ej., triamtireno, amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, , otros medicamentos que pueden aumentar el potasio en su cuerpo (como la heparina y el cotrimoxazol también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol),
- estramustina (se usa en el tratamiento del cáncer),
- litio (utilizado para tratar la manía o la depresión),
- medicamentos que se utilizan habitualmente para tratar la diarrea (racecadotril) o para evitar el rechazo de órganos trasplantados (sirolimus, everolimus, temsirolimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase de los llamados inhibidores de mTor). Ver sección "Advertencias y precauciones",
- sacubitril/valsartan (utilizado para tratar la insuficiencia cardíaca a largo plazo). Ver las secciones "No tome Triveram" y "Advertencias y precauciones",

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
DIRECCIÓN GENERAL DE SERVICIOS
SERVICIOS ARGENTINA S.A.

IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT

- medicamentos para tratar la diabetes (como la insulina, la metformina o las gliptinas),
 - baclofeno (usado para tratar la rigidez muscular en enfermedades como la esclerosis múltiple),
 - antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., ibuprofeno) para aliviar el dolor o tratar la inflamación (p. ej., en caso de artritis reumatoide) o ácido acetilsalicílico en dosis altas,
 - vasodilatadores, incluidos los nitratos (productos que dilatan los vasos sanguíneos),
 - medicamentos para tratar trastornos mentales como la depresión, la ansiedad, la esquizofrenia, etc. (p. ej., antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos),
 - medicamentos usados para el tratamiento de la presión baja, el shock o el asma (p. ej., efedrina, noradrenalina o adrenalina),
 - sales de oro, sobre todo si se administran por vía intravenosa (se usan para tratar los síntomas de la artritis reumatoide),
 - alopurinol (para tratar la gota),
 - procainamida (para tratar los latidos cardíacos irregulares).
- * Si tiene que tomar ácido fusídico oral para tratar una infección bacteriana, tendrá que dejar de tomar Triveram. Su médico le indicará cuando podrá reiniciar Triveram. El uso de Triveram con ácido fusídico puede producir debilidad muscular, sensibilidad o dolor (rabdomiolisis). Para mayor información sobre rabdomiolisis (ver "Posibles efectos adversos").

Toma de Triveram con alimentos y bebidas

Jugo de pomelo

Las personas que toman Triveram no deben consumir jugo de pomelo ni pomelo. El pomelo y el jugo de pomelo pueden aumentar los niveles sanguíneos del principio activo amlodipina, ocasionando aumentos imprevisibles del efecto hipotensor de Triveram.

Si está tomando Triveram, no debe tomar más de uno o dos vasos pequeños de zumo de pomelo al día, porque grandes cantidades de zumo de pomelo ocasionarán un aumento del efecto del principio activo atorvastatina.

Alcohol

Evite beber mucho alcohol mientras tome este medicamento.

Embarazo

A menos que adopte medidas anticonceptivas fiables, no tome Triveram si está embarazada, desea quedar embarazada o puede quedar embarazada (ver "No tome Triveram").

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Este medicamento no debe administrarse durante el embarazo.

Lactancia

No tome Triveram si está amamantando a su hijo. Comunique inmediatamente a su médico si está amamantando o a punto de amamantar al bebé.

IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT
 NAYLA SABBATELLA
 DIRECTORA TÉCNICA
 SERVIER ARGENTINA S.A.

Conducción y uso de máquinas

Triveram puede causar mareos, dolor de cabeza, cansancio o náuseas. Si sufre alguna de estas molestias, su capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas puede verse afectada, sobre todo al iniciar el tratamiento.

Triveram contiene lactosa

Si el médico le ha dicho que sufre de intolerancia a algunos azúcares, consúltelo antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar TRIVERAM

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es un comprimido al día. Trague el comprimido con un vaso de agua, preferiblemente a la misma hora cada día, por la mañana, antes del desayuno.

Uso en niños y adolescentes

Triveram no se recomienda para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

Si toma más Triveram del que debe

Si toma un número excesivo de comprimidos, póngase en contacto con el servicio de emergencias más cercano o comuníquese de inmediato con su médico. La toma de un número excesivo de comprimidos puede bajar demasiado la tensión arterial, incluso hasta cifras peligrosamente bajas. Puede hacer que se maree, se desmaye, se sienta aturdido o débil. Si le ocurre esto, una maniobra que puede ayudarlo es acostarse y elevar las piernas. Si el descenso de la tensión es lo suficientemente grave, puede producirse un shock. Entonces, notará la piel fría y húmeda y podría perder el conocimiento.

Si olvidó tomar Triveram

Es importante tomar este medicamento cada día ya que un tratamiento regular tiene mejores efectos. Sin embargo, en caso de que olvide una dosis de Triveram, tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Triveram

El tratamiento con Triveram suele ser de por vida, por tanto, debe consultar a su médico antes de dejar de tomar sus comprimidos. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

firm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
DIRECTORA TÉCNICA
OSQUEER ARGENTINA S.A.

IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si usted experimenta alguno de estos efectos secundarios, no pueden ser graves, suspenda el medicamento y acuda de inmediato al médico:

- hinchazón de los párpados, la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta, dificultad para respirar (poco frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas).
- reacciones graves de la piel, por ejemplo, erupción cutánea intensa, habones, enrojecimiento de toda la piel, picor intenso, ampollas, pelado e hinchazón de la piel, inflamación de las mucosas (síndrome de Stevens Johnson) u otras reacciones alérgicas (raras, pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas).
- debilidad, dolor a la palpación o dolor muscular, y especialmente si al mismo tiempo tiene malestar o fiebre alta; puede ser debida a una rotura muscular anómala que puede causar problemas en los riñones y ser mortal (raros, pueden afectar a 1 de cada 1.000 personas).
- debilidad de los brazos o de las piernas o problemas para hablar, que pueden ser el signo de un posible ictus (muy raras, pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas),
- mareos intensos (frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas) o desmayos (poco frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas).
- latidos cardíacos inusualmente rápidos o irregulares (poco frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas),
- dolor en el pecho, ataque al corazón (muy raros, pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas).
- silbidos respiratorios repentinos, dolor en el pecho, falta de aire o dificultad para respirar (broncoespasmo) (poco frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas),
- inflamación del páncreas con posible dolor intenso en el abdomen y en la espalda acompañado de una sensación terrible de malestar (poco frecuentes, pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas).
- si experimenta problemas con hemorragias o hematomas inesperados o inusuales, esto puede sugerir un problema de hígado (muy raros, pueden afectar a menos de 1 de cada 10.000 personas).
- amarilleo de la piel o los ojos (ictericia) que puede ser un signo de hepatitis (muy raras, pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas),
- erupción de la piel que con frecuencia se inicia con placas rojas y picor en la cara, los brazos o las piernas (eritema multiforme) (muy raras, pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas).

Llame inmediatamente a su médico si observa cualquiera de los siguientes efectos secundarios:

- Muy frecuentes (pueden afectar (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- edema (retención de líquidos).

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT

Otros posibles efectos adversos:

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- inflamación de las fosas nasales, dolor de garganta, sangrado por la nariz
- reacciones alérgicas (como erupción de la piel, picor)
- aumento en los niveles de azúcar en la sangre (si usted es diabético, debe continuar controlando cuidadosamente sus niveles de azúcar en la sangre), aumento de la creatina quinasa en sangre
- dolor de cabeza, mareos, vértigo, sensación de hormigueo y de cansancio
- alteraciones de la visión, visión doble
- acúfenos (sensación de ruidos o zumbido en los oídos)
- tos, falta de aire (disnea)
- trastornos gastrointestinales: sensación de arcadas (náuseas), vómitos, estreñimiento, ventosidad, dificultad para la digestión, alteración del ritmo intestinal, diarrea, dolor abdominal, anomalías del gusto, dispepsia
- dolor en los músculos o articulaciones, espasmos musculares y dolor de espalda
- cansancio, debilidad
- hinchazón de tobillos, palpitaciones (percepción del latido cardíaco), rubefacción
- resultados de los análisis de sangre que pueden mostrar un funcionamiento anómalo del hígado

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- anorexia (pérdida de apetito), ganancia o pérdida de peso, disminución de los niveles de azúcar en la sangre (si usted es diabético, debe continuar controlando cuidadosamente sus niveles de azúcar en la sangre)
- pesadillas, insomnio, trastornos del sueño, somnolencia, alteraciones del estado de ánimo, ansiedad, depresión
- entumecimiento u hormigueo en los dedos de manos y pies o en los miembros, reducción de la sensibilidad al dolor o al tacto, cambios en el sentido del gusto, pérdida de memoria
- visión borrosa,
- tensión arterial baja
- estornudos/congestión nasal producida por inflamación de la mucosa de la nariz (rinitis)
- eructos, boca seca, dolor abdominal superior e inferior
- picor intenso o erupción grave de la piel, placas rojas en la piel, decoloración de la piel, aparición de grupos de ampollas en la piel, habones, reacción de sensibilidad a la luz (aumento en la sensibilidad de la piel al sol), caída del pelo
- problemas de riñón, trastornos al orinar, mayor necesidad de orinar por la noche, aumento del número de micciones
- incapacidad para obtener una erección, impotencia, molestias o aumento del tamaño de las mamas en los hombres
- dolor de cuello, cansancio muscular

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT
SERVICIO ARGENTINO

- sensación de malestar, temblor, desmayo, caída, dolor en el pecho, malestar general, aumento de la temperatura (fiebre), aumento de la sudoración, dolor
- taquicardia (ritmo cardíaco rápido), vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos)
- aumento de un tipo de glóbulos blancos (eosinofilia)
- valores positivos de glóbulos blancos en la orina
- cambio en los parámetros de laboratorio: elevación del potasio en sangre que revierte al retirar la medicación, nivel bajo de sodio, hipoglucemia (nivel muy bajo de azúcar en la sangre) en caso de pacientes diabéticos, elevación de la urea en sangre y de la creatinina en sangre

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas):

- empeoramiento de la psoriasis
- confusión
- hemorragias o hematomas inesperados
- colestasis (color amarillento de la piel y del blanco de los ojos)
- lesión tendinosa
- cambios en los parámetros de laboratorio: niveles elevados de las enzimas hepáticas, niveles elevados de bilirrubina en suero

Muy raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas):

- neumonía eosinófila (tipo raro de neumonía)
- pérdida de la audición
- sensibilidad a la luz
- aumento de la tensión muscular
- hinchazón de las encías
- insuficiencia renal aguda
- distensión abdominal (gastritis)
- función hepática anómala, color amarillento de la piel (ictericia), aumento de las enzimas hepáticas que puede modificar algunas pruebas médicas
- cambios en la concentración sanguínea, por ejemplo, disminución de los glóbulos blancos y rojos, disminución de la hemoglobina, disminución del número de plaquetas, que podría ocasionar hematomas o hemorragias inusualmente frecuentes (daño en los glóbulos rojos), enfermedad como resultado de la destrucción de glóbulos rojos.

Frecuencia no conocida

- debilidad muscular constante
- temblor, rigidez postural, rigidez en la cara similar a una máscara, movimientos lentos y desequilibrio en la marcha con arrastre de los pies.
- cambio de color, entumecimiento y dolor en dedos de manos o pies (fenómeno de Raynaud).

Orina concentrada (de color oscuro), sensación de enfermedad, tener calambres musculares, confusión y convulsiones que se pueden deber a una secreción inapropiada de HAD (hormona antidiurética). Si tiene estos síntomas, contacte con su médico lo antes posible.

IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT

FARM. NATLA S.R.L.
M.N. 14.763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

Página 180 de 225

Página 11 de 12

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de TRIVERAM

En su envase original, a temperatura no superior a 30°C.
Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el frasco. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

6. Información adicional

Aspecto del producto

Triveram 10/5/5 mg comprimidos son comprimidos recubiertos, amarillos, redondos, con la inscripción "1" en una cara y * en la otra
Triveram 20/5/5 mg comprimidos son comprimidos recubiertos amarillos, redondos, con la inscripción "2" en una cara y * en la otra
Triveram 20/10/5 mg comprimidos son comprimidos recubiertos, amarillos, cuadrados, con la inscripción "3" en una cara y * en la otra
Triveram 20/10/10 mg comprimidos son comprimidos recubiertos, amarillos, elípticos, con la inscripción "4" en una cara y * en la otra
Triveram 40/10/10 mg comprimidos son comprimidos recubiertos, amarillos, elípticos, con la inscripción "5" en una cara y * en la otra

PRESENTACIONES:

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud
Certificado N° 58120

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie, Gidy, Francia.

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castañares 3222 -3° (C1406IHS) - Capital Federal.

Directora Técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

Versión: Fecha de Aprobación por ANMAT

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14.763
IF-2020-13354204-APN-DGA#ANMAT
SERVIER ARGENTINA S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-104718981 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.28 20:35:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.28 20:36:39 -03:00