



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

**DISPOSICIÓN Nº 4780**

**BUENOS AIRES, 14 AGO 2012**

Visto el Expediente Nº 1-0047-0000-021515-10-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma FERRER ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal denominada TRINOMIA / ACIDO ACETILSALICILICO-SIMVASTATINA-RAMIPRIL, la que será importada a la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la asociación presentada, no se encuentra autorizada como tal para su consumo público en el mercado interno de ninguno de los países que integran el Anexo I del Decreto 150/92 (T.O. Dec. 177/93), ni existen productos similares inscriptos en la República Argentina.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 5º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

A M



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

**DISPOSICIÓN N° 4780**

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra aptitud para el control de calidad del producto cuya inscripción en el REM se solicita, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), en la que informa que: a) el producto estudiado encuadra en la definición de especialidad medicinal, contemplada por la norma legal vigente; b) la información preclínica aportada se considera aceptable para los fines terapéuticos propuestos; y c) el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente.

0, Que en particular, el Departamento de Farmacología del INAME agrega que por tratarse de una asociación de drogas comercialmente disponibles y cuya combinación es habitualmente utilizada en la clínica, considera suficiente la información preclínica aportada.

Que consta la evaluación técnica de la Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM), de la cual surge que el producto de nombre comercial TRINOMIA, está constituido por una nueva asociación terapéutica de Acido Acetilsalicílico-Simvastatina-Ramipril; el producto se presenta en la Forma Farmacéutica de cápsulas duras con una asociación a dosis fija conteniendo Acido Acetilsalicílico 100 mg, Simvastatina 40 mg y Ramipril 2.5, 5, y 10 mg como principios activos, previsto para la prevención de accidentes cardiovasculares en



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

**DISPOSICIÓN N° 4780**

pacientes en los que está indicado el uso combinado de los mismos como terapia de mantenimiento, previa titularización individual de cada droga.

Que continúa explicando la mencionada Dirección, que si bien la asociación propuesta no tiene un similar en venta en el mercado farmacéutico nacional o internacional, estos principios activos tienen seguridad y eficacia comprobada con tres décadas como mínimo de uso internacional para la Simvastatina y el Ramipril (cada capsula contiene un compuesto de ramipril que puede ser 2.5, 5 y 10 mg, dos comprimidos de 20 mg de simvastatina y un comprimido de ácido acetilsalicílico 100 mg).

5

Que, agrega la DEM, que el tratamiento con agentes antiplaquetarios (AAS), estatinas (simvastatina), y los inhibidores de la enzima convertidasa (ECA) –ramipril- como agente hipotensor y cardioprotector, que son los componentes activos de esta asociación, constituyen uno de los fundamentos técnico-médicos para la aprobación del producto.

Que informa la citada área técnica, que se ha demostrado a través de Ensayos Clínicos aleatorizados que a dosis fija el producto reduce la mortalidad; como resultado de ello, sociedades científicas Europeas y Americanas, además de la organización Mundial de la Salud (OMS), han publicado declaraciones de consenso al respecto, recomendado múltiples tratamientos estándar para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares.

8  
L

Que asimismo agrega, que este tipo de terapia farmacológica está limitada a ciertas restricciones en la práctica, a saber: a) variabilidad en los



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

**DISPOSICIÓN Nº 4780**

patrones de prescripción del tratamiento preventivo en los pacientes que han sufrido un evento cardiovascular, b) poca o ninguna adherencia al tratamiento.

Que también informa que las enfermedades cardiovasculares (ECV), incluyendo cardiopatía isquémica y el ictus, son una importante causa de discapacidad y muerte prematura en todo el mundo, ya que de aproximadamente 58 millones de muertes por diferentes orígenes, las enfermedades cardiovasculares representan el 30 %.

Que finalmente indica que la recurrente incluye todo lo referente al proceso de elaboración que ha sido analizado en detalle por los distintos servicios y departamentos técnicos de INAME.

Que por lo expuesto concluye que desde el punto de vista médico y técnico se encuentran cumplidos los requisitos exigidos por el Art. 5º del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93) para la aprobación de la nueva especialidad medicinal propuesta.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

M  
d



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

DISPOSICIÓN Nº **4780**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos  
1490/92 y 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial TRINOMIA y nombre/s genérico/s ACIDO ACETILSALICILICO + SIMVASTATINA + RAMIPRIL, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.5, por FERRER ARGENTINA S.A. con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:  
"ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD,

5  
A/S



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

**DISPOSICIÓN Nº 4780**

CERTIFICADO Nº...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º - El titular del Certificado deberá comunicar a la ANMAT la fecha de inicio de la comercialización de la nueva especialidad medicinal, en sus formas farmacéuticas autorizadas por la presente Disposición.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

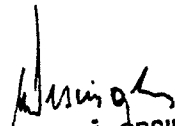
ARTICULO 7º - Establécese que la firma FERRER ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el Plan de Farmacovigilancia Proactiva obrante a fs. 1736/1742, correspondiendo presentar los resultados ante el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 8º - En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 9º.- Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-021515-10-2

DISPOSICIÓN Nº: **4780**

  
DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD  
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDICANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

**4780**

Nombre comercial: TRINOMIA.

Nombre/s genérico/s: ACIDO ACETILSALISILICO + SIMVASTATINA + RAMIPRIL.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FERRER  
INTERNACIONAL S.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: BUSCALLA 1-9, 08173-SANT  
CUGAT DEL VALLES, BARCELONA, ESPAÑA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ARIZMENDI 2441/43,  
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se  
detallan a continuación:

5.

Forma farmacéutica: CÁPSULA DURA.

Nombre Comercial: TRINOMIA 100 mg / 40 mg / 2.5 mg.

Clasificación ATC: C10BX04.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA LA PREVENCION DE  
ACCIDENTES CARDIOVASCULARES EN AQUELLOS PACIENTES EN LOS QUE ESTA  
INDICADO EL USO COMBINADO DE SIMVASTATINA RAMIPRIL Y ACIDO  
ACETILSALISILICO.



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

780

Concentración/es: 100 mg de ACIDO ACETILSALICILICO, 2.5 mg de RAMIPRIL,  
40 mg de SIMVASTATINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ACIDO ACETILSALICILICO 100 mg, RAMIPRIL 2.5 mg,  
SIMVASTATINA 40 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg, TALCO 9.250 mg, CELULOSA  
MICROCRISTALINA 80 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 90 mg, ACIDO ASCORBICO  
10 mg, ACIDO CITRICO ANHIDRO 5 mg, BUTILHIDROXIANISOL 0.08 mg,  
ALMIDON PREGELATINIZADO 1500 37.559 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO  
0.5 mg, OPADRY AMARILLO 4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 101 20 mg,  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 1 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO TIPO A  
3.750 mg, OPADRY VERDE 6 mg, HIPROMELOSA 2910 0.441 mg, CELULOSA  
MICROCRISTALINA 102 23.920 mg, OPADRY AMB OY-B-28920 WHITE 6.250 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE OPA / AL / PVC / AL.

Presentación: 7, 14 Y 28 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: 7, 14 Y 28 CAPSULAS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: MANTENER EN LUGAR SECO A TEMPERATURA NO  
MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

*[Handwritten signature]*





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

4780

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FERRER INTERNACIONAL S.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: BUSCALLA 1-9, 08173-SANT CUGAT DEL VALLES, BARCELONA, ESPAÑA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ARIZMENDI 2441/43, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: TRINOMIA 100 mg / 40 mg / 5 mg.

Clasificación ATC: C10BX04.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA LA PREVENCION DE ACCIDENTES CARDIOVASCULARES EN AQUELLOS PACIENTES EN LOS QUE ESTA INDICADO EL USO COMBINADO DE SIMVASTATINA RAMIPRIL Y ACIDO ACETILSALISILICO.

Concentración/es: 100 mg de ACIDO ACETILSALICILICO, 5 mg de RAMIPRIL, 40 mg de SIMVASTATINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ACIDO ACETILSALICILICO 100 mg, RAMIPRIL 5 mg, SIMVASTATINA 40 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg, TALCO 9.250 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 75 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 90 mg, ACIDO ASCORBICO 10 mg, ACIDO CITRICO ANHIDRO 5 mg, BUTILHIDROXIANISOL 0.08 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 1500 39.618 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO

5,



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

4780

0.5 mg, OPADRY AMARILLO 4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 101 20 mg,  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 1 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO TIPO A  
3.750 mg, OPADRY VERDE 6 mg, HIPROMELOSA 2910 0.882 mg, CELULOSA  
MICROCRISTALINA 102 23.920 mg, OPADRY AMB OY-B-28920 WHITE 6.250 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE OPA / AL / PVC / AL.

Presentación: 7, 14 Y 28 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: 7, 14 Y 28 CAPSULAS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: MANTENER EN LUGAR SECO A TEMPERATURA NO  
MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FERRER  
INTERNACIONAL S.A.

J /  
Domicilio de los establecimientos elaboradores: BUSCALLA 1-9, 08173-SANT  
CUGAT DEL VALLES, BARCELONA, ESPAÑA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ARIZMENDI 2441/43,  
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: TRINOMIA 100 mg / 40 mg / 10 mg.

Clasificación ATC: C10BX04.

dm



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

4780

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA LA PREVENCIÓN DE ACCIDENTES CARDIOVASCULARES EN AQUELLOS PACIENTES EN LOS QUE ESTA INDICADO EL USO COMBINADO DE SIMVASTATINA RAMIPRIL Y ACIDO ACETILSALISILICO.

Concentración/es: 100 mg de ACIDO ACETILSALICILICO, 10 mg de RAMIPRIL, 40 mg de SIMVASTATINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ACIDO ACETILSALICILICO 100 mg, RAMIPRIL 10 mg, SIMVASTATINA 40 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg, TALCO 9.250 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 70 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 90 mg, ACIDO ASCORBICO 10 mg, ACIDO CITRICO ANHIDRO 5 mg, BUTILHIDROXIANISOL 0.08 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 1500 38.736 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 0.5 mg, OPADRY AMARILLO 4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 101 20 mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRA 1 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO TIPO A 3.750 mg, OPADRY VERDE 6 mg, HIPROMELOSA 2910 1.764 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 102 23.920 mg, OPADRY AMB OY-B-28920 WHITE 6.250 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE OPA / AL / PVC / AL.

Presentación: 7, 14 Y 28 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: 7, 14 Y 28 CAPSULAS.

Período de vida útil: 24 MESES.

J

X  
r



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

Forma de conservación: MANTENER EN LUGAR SECO A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FERRER INTERNACIONAL S.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: BUSCALLA 1-9, 08173-SANT CUGAT DEL VALLES, BARCELONA, ESPAÑA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ARIZMENDI 2441/43, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº: **4780**

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



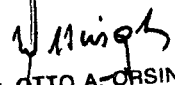
Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 4780

  
DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-021515-10-2

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº ~~4780~~, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.5, por FERRER ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: TRINOMIA.

Nombre/s genérico/s: ACIDO ACETILSALISILICO + SIMVASTATINA + RAMIPRIL.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FERRER INTERNACIONAL S.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: BUSCALLA 1-9, 08173-SANT CUGAT DEL VALLES, BARCELONA, ESPAÑA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ARIZMENDI 2441/43, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CÁPSULA DURA.



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

Nombre Comercial: TRINOMIA 100 mg / 40 mg / 2.5 mg.

Clasificación ATC: C10BX04.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA LA PREVENCIÓN DE ACCIDENTES CARDIOVASCULARES EN AQUELLOS PACIENTES EN LOS QUE ESTA INDICADO EL USO COMBINADO DE SIMVASTATINA RAMIPRIL Y ACIDO ACETILSALISILICO.

Concentración/es: 100 mg de ACIDO ACETILSALICILICO, 2.5 mg de RAMIPRIL, 40 mg de SIMVASTATINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ACIDO ACETILSALICILICO 100 mg, RAMIPRIL 2.5 mg, SIMVASTATINA 40 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg, TALCO 9.250 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 80 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 90 mg, ACIDO ASCORBICO 10 mg, ACIDO CITRICO ANHIDRO 5 mg, BUTILHIDROXIANISOL 0.08 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 1500 37.559 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 0.5 mg, OPADRY AMARILLO 4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 101 20 mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRA 1 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO TIPO A 3.750 mg, OPADRY VERDE 6 mg, HIPROMELOSA 2910 0.441 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 102 23.920 mg, OPADRY AMB OY-B-28920 WHITE 6.250 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE OPA / AL / PVC / AL.

Presentación: 7, 14 Y 28 CAPSULAS.

53





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

Contenido por unidad de venta: 7, 14 Y 28 CAPSULAS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: MANTENER EN LUGAR SECO A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FERRER INTERNACIONAL S.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: BUSCALLA 1-9, 08173-SANT CUGAT DEL VALLES, BARCELONA, ESPAÑA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ARIZMENDI 2441/43, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: TRINOMIA 100 mg / 40 mg / 5 mg.

Clasificación ATC: C10BX04.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA LA PREVENCION DE ACCIDENTES CARDIOVASCULARES EN AQUELLOS PACIENTES EN LOS QUE ESTA INDICADO EL USO COMBINADO DE SIMVASTATINA RAMIPRIL Y ACIDO ACETILSALISILICO.

Concentración/es: 100 mg de ACIDO ACETILSALICILICO, 5 mg de RAMIPRIL, 40 mg de SIMVASTATINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

✓





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

Genérico/s: ACIDO ACETILSALICILICO 100 mg, RAMIPRIL 5 mg, SIMVASTATINA 40 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg, TALCO 9.250 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 75 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 90 mg, ACIDO ASCORBICO 10 mg, ACIDO CITRICO ANHIDRO 5 mg, BUTILHIDROXIANISOL 0.08 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 1500 39.618 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 0.5 mg, OPADRY AMARILLO 4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 101 20 mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRA 1 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO TIPO A 3.750 mg, OPADRY VERDE 6 mg, HIPROMELOSA 2910 0.882 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 102 23.920 mg, OPADRY AMB OY-B-28920 WHITE 6.250 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE OPA / AL / PVC / AL.

Presentación: 7, 14 Y 28 CAPSULAS.

S-

Contenido por unidad de venta: 7, 14 Y 28 CAPSULAS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: MANTENER EN LUGAR SECO A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FERRER INTERNACIONAL S.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: BUSCALLA 1-9, 08173-SANT CUGAT DEL VALLES, BARCELONA, ESPAÑA.

✓



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

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ARIZMENDI 2441/43,  
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA.

Nombre Comercial: TRINOMIA 100 mg / 40 mg / 10 mg.

Clasificación ATC: C10BX04.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA LA PREVENCIÓN DE  
ACCIDENTES CARDIOVASCULARES EN AQUELLOS PACIENTES EN LOS QUE ESTA  
INDICADO EL USO COMBINADO DE SIMVASTATINA RAMIPRIL Y ACIDO  
ACETILSALISILICO.

Concentración/es: 100 mg de ACIDO ACETILSALICILICO, 10 mg de RAMIPRIL,  
40 mg de SIMVASTATINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ACIDO ACETILSALICILICO 100 mg, RAMIPRIL 10 mg,  
SIMVASTATINA 40 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg, TALCO 9.250 mg, CELULOSA  
MICROCRISTALINA 70 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 90 mg, ACIDO ASCORBICO  
10 mg, ACIDO CITRICO ANHIDRO 5 mg, BUTILHIDROXIANISOL 0.08 mg,  
ALMIDON PREGELATINIZADO 1500 38.736 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO  
0.5 mg, OPADRY AMARILLO 4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 101 20 mg,  
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 1 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO TIPO A  
3.750 mg, OPADRY VERDE 6 mg, HIPROMELOSA 2910 1.764 mg, CELULOSA  
MICROCRISTALINA 102 23.920 mg, OPADRY AMB OY-B-28920 WHITE 6.250 mg.



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

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE OPA / AL / PVC / AL.

Presentación: 7, 14 Y 28 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: 7, 14 Y 28 CAPSULAS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: MANTENER EN LUGAR SECO A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: FERRER INTERNACIONAL S.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: BUSCALLA 1-9, 08173-SANT CUGAT DEL VALLES, BARCELONA, ESPAÑA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ARIZMENDI 2441/43, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a FERRER ARGENTINA S.A. el Certificado Nº **56821**,

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

~~14 AGO 2012~~ de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de

la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: **4780**

*M*

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

# PROYECTO DE PROSPECTO

## TRINOMIA ÁCIDO ACETILSALICÍLICO SIMVASTATINA RAMIPRIL CÁPSULAS DURAS



Industria Española

Venta bajo receta

### FORMULAS CUALICUANTITATIVAS:

#### TRINOMIA 100 mg/ 40 mg/ 2,5 mg


Cada cápsula dura contiene:

Ácido acetilsalicílico	100,000 mg
Celulosa microcristalina 101	20,000 mg
Almidón glicolato sódico de tipo A	3,750 mg
Talco	9,250 mg
Opadry AMB White OY-B-28920	6,250 mg
Simvastatina	40,000 mg
Lactosa monohidrato	90,000 mg
Almidón pregelatinizado 1500	37,559 mg
Ácido ascórbico	10,000 mg
Ácido cítrico anhidro	5,000 mg
Butilhidroxianisol	0,080 mg
Celulosa microcristalina 102	23,920 mg
Sílice coloidal anhidra	1,000 mg
Estearato magnésico	2,000 mg
Opadry green 06O21881	6,000 mg
Ramipril	2,500 mg
Hipromelosa 2910	0,441 mg
Celulosa microcristalina 200	80,000 mg
Estearil fumarato sódico	0,500 mg
Opadry AMB Yellow 80W32039	4,000 mg

#### TRINOMIA 100 mg/ 40 mg/ 5 mg

Cada cápsula dura contiene:

Ácido acetilsalicílico	100,000 mg
Celulosa microcristalina 101	20,000 mg
Almidón glicolato sódico de tipo A	3,750 mg
Talco	9,250 mg
Opadry AMB White OY-B-28920	6,250 mg
Simvastatina	40,000 mg
Lactosa monohidrato	90,000 mg
Almidón pregelatinizado 1500	39,618 mg
Ácido ascórbico	10,000 mg
Ácido cítrico anhidro	5,000 mg
Butilhidroxianisol	0,080 mg
Celulosa microcristalina 102	23,920 mg
Sílice coloidal anhidra	1,000 mg
Estearato magnésico	2,000 mg

  
Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
PRESIDENTE  
FERRER ARGENTINA S.A.  
(continuadora de Wierhom Pharme S.A.)

FERRER ARGENTINA S.A.  
  
Farmacéutica Elisa Romio  
Industria Técnica

Opadry green 06O21881	6,000 mg
Ramipril	5,000 mg
Hipromelosa 2910	0,882 mg
Celulosa microcristalina 200	75,000 mg
Estearil fumarato sódico	0,500 mg
Opadry AMB Yellow 80W32656	4,000 mg



**TRINOMIA 100 mg/ 40 mg/ 10 mg**

**Cada cápsula dura contiene:**

Ácido acetilsalicílico	100,000 mg
Celulosa microcristalina 101	20,000 mg
Almidón glicolato sódico de tipo A	3,750 mg
Talco	9,250 mg
Opadry AMB White OY-B-28920	6,250 mg
Simvastatina	40,000 mg
Lactosa monohidrato	90,000 mg
Almidón pregelatinizado 1500	38,736 mg
Ácido ascórbico	10,000 mg
Ácido cítrico anhidro	5,000 mg
Butilhidroxianisol	0,080 mg
Celulosa microcristalina 102	23,920 mg
Sílice coloidal anhidra	1,000 mg
Estearato magnésico	2,000 mg
Opadry green 06O21881	6,000 mg
Ramipril	10,000 mg
Hipromelosa 2910	1,764 mg
Celulosa microcristalina 200	70,000 mg
Estearil fumarato sódico	0,500 mg
Opadry AMB Yellow 80W32880	4,000 mg

**Acción terapéutica:**

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, otras combinaciones. Código ATC: C10BX04

**Indicaciones:**

Trinomia está indicado para la prevención de accidentes cardiovasculares en aquellos pacientes en los que esté indicado el uso combinado de simvastatina, ramipril y ácido acetilsalicílico.

**Propiedades Farmacológicas:**

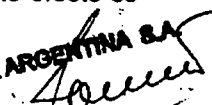
Propiedades farmacodinámicas:

Ácido acetilsalicílico:

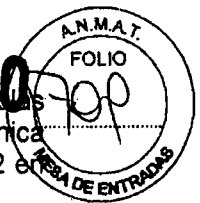
El ácido acetilsalicílico inhibe de forma irreversible la agregación plaquetaria. Este efecto en las plaquetas se debe a la acetilación de la ciclooxigenasa, que inhibe de forma irreversible la síntesis del tromboxano A2 (una prostaglandina que favorece la agregación plaquetaria y la vasoconstricción) en las plaquetas. Este efecto es permanente y suele durar toda la vida de una plaqueta (aproximadamente 8 días).

Paradójicamente, el ácido acetilsalicílico también inhibe la síntesis de la prostaciclina (una prostaglandina que inhibe la agregación plaquetaria, pero con efectos vasodilatadores) en las células endoteliales de los vasos sanguíneos; este efecto es

  
 Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
 PRESIDENTE  
 FERRER ARGENTINA S.A.  
 (continuidadora de Wyeth Pharm S.A.)

  
 FERRER ARGENTINA S.A.  
 Farmacéutica y Química  
 S.A. de Capital Variable

4780



reversible. En cuanto el ácido acetilsalicílico se ha eliminado de la sangre, las células endoteliales nucleadas vuelven a sintetizar prostaciclina. Como resultado, una única dosis diaria baja de ácido acetilsalicílico (< 100 mg/día) inhibe el tromboxano A2 en las plaquetas sin alterar considerablemente la síntesis de prostaciclina.

El ácido acetilsalicílico también pertenece al grupo de antiinflamatorios no esteroideos ácidos con propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición irreversible de las enzimas de la ciclooxigenasa implicadas en la síntesis de la prostaglandina. En dosis altas, el ácido acetilsalicílico se utiliza para el tratamiento del dolor leve a moderado, de la elevación de temperatura corporal y para el tratamiento de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, como la artritis reumatoide.

Simvastatina:


Después de la ingestión oral, simvastatina, una lactona inactiva, se hidroliza en el hígado a la correspondiente forma activa beta-hidroxiácido que tiene una potente actividad inhibiendo la HMG-CoA reductasa (3 hidroxil-3-metilglutaril CoA reductasa). Esta enzima cataliza la conversión del HMG-CoA a mevalonato, un paso inicial y limitante de la biosíntesis del colesterol.

Se ha demostrado que la simvastatina reduce las concentraciones normales y elevadas de C-LDL. La LDL se forma a partir de proteínas de densidad muy baja (VLDL) y se cataboliza predominantemente a través del receptor de LDL de gran afinidad. El mecanismo del efecto reductor de LDL de la simvastatina puede implicar la reducción de la concentración del colesterol-VLDL (C-VLDL) y la inducción del receptor LDL, lo que produce una disminución de la producción y un aumento del catabolismo del C-LDL. La apolipoproteína B también disminuye sustancialmente durante el tratamiento con simvastatina. Además, la simvastatina aumenta moderadamente el C-HDL y reduce los TG plasmáticos. Como resultado de estos cambios, los cocientes entre C-total y C-HDL, y C-LDL y C-HDL se reducen.

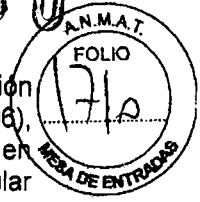
Alto riesgo de cardiopatía coronaria (CC) o cardiopatía coronaria existente:

En el Heart Protection Study (HPS), los efectos del tratamiento con simvastatina fueron evaluados en 20.536 pacientes (edad entre 40 - 80 años), con o sin hiperlipidemia y con cardiopatía coronaria, otras enfermedades arteriales oclusivas o diabetes mellitus. En este estudio, 10.269 pacientes fueron tratados con simvastatina 40 mg/día y 10.267 pacientes fueron tratados con placebo durante un periodo medio de 5 años. Al principio, 6.793 pacientes (33 %) tenían niveles de C-LDL por debajo de a 116 mg/dl; 5.063 pacientes (25 %), tenían niveles entre 116 mg/dl y 135 mg/dl y 8.680 pacientes (42 %), tenían niveles superiores a 135 mg/dl.

El tratamiento con simvastatina 40 mg/día comparado con un placebo redujo significativamente el riesgo de mortalidad por todas las causas (1328 [12,9 %] en pacientes tratados con simvastatina frente a 1507 [14,7 %] en pacientes tratados con placebo; p = 0,0003), debido a una reducción en el índice de muertes coronarias del 18 % (587 [5,7 %] frente a 707 [6,9 %]; p = 0,0005; reducción del riesgo absoluto del 1,2 %). La reducción en las muertes no vasculares no alcanzó un significado estadístico. La simvastatina también disminuyó el riesgo de acontecimientos coronarios importantes (un criterio de valoración combinado que incluye infarto de miocardio no mortal o muerte por CC) en un 27 % (p < 0,0001). La simvastatina redujo la necesidad de tener que someterse a procedimientos de revascularización coronaria (incluyendo injerto de derivación de las arterias coronarias o angioplastia

  
Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
PRESIDENTE  
FERRER ARGENTINA S.A.  
(continuadora de Wyethon Pharma S.A.)

  
FERRER ARGENTINA S.A.  
Firmado por Flisa Ronio  
Directora General



coronaria transluminal percutánea) y a procedimientos de revascularización periféricos y otros no coronarios en un 30 % (p < 0,0001) y 16 % (p = 0,006), respectivamente. La simvastatina redujo el riesgo de accidente cerebrovascular en un 25 % (p < 0,0001), atribuible a una reducción en el accidente cerebrovascular isquémico del 30 % (p < 0,0001). Además, dentro del subgrupo de pacientes con diabetes, la simvastatina redujo el riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares, incluyendo procedimientos de revascularización periféricos (cirugía o angioplastia), amputaciones de miembros inferiores o úlceras en las piernas en un 21 % (p = 0,0293). Las reducciones proporcionales en el índice de acontecimientos fue similar en cada subgrupo de pacientes estudiados, incluyendo aquellos sin enfermedad coronaria pero que tenían enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica, hombres y mujeres, aquellos con edad inferior o superior a 70 años al entrar en el estudio, presencia o ausencia de hipertensión y principalmente aquellos con colesterol LDL por debajo de 3,0 mmol/l en la inclusión.

En el Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), se valoró el efecto del tratamiento con simvastatina sobre la mortalidad total en 4.444 pacientes con CC y un nivel basal de colesterol total de 212-309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l) En este estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, los pacientes con angina o infarto de miocardio (IM) previo fueron tratados con dieta, cuidados habituales y con 20-40 mg al día de simvastatina (n = 2.221) o placebo (n = 2.223) durante una duración media de 5,4 años. La simvastatina redujo el riesgo de muerte en un 30 % (reducción del riesgo absoluto del 3,3 %). El riesgo de muerte por CC se redujo en un 42 % (reducción del riesgo absoluto de 3,5 %). La simvastatina también redujo el riesgo de presentar episodios coronarios importantes (fallecimiento por CC más IM no fatal y silente diagnosticado hospitalariamente) en un 34 %. Además, la simvastatina redujo significativamente el riesgo de acontecimientos cerebrovasculares mortales y no mortales (accidente cerebrovascular y ataques isquémicos transitorios) en un 28 %. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la mortalidad no cardiovascular.

**Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada:**


En estudios que comparan la eficacia y la seguridad de simvastatina 10, 20, 40 y 80 mg al día en pacientes con hipercolesterolemia, las reducciones medias de C-LDL fueron del 30, 38, 41 y 47 %, respectivamente. En estudios de pacientes con hiperlipidemia combinada (mixta) de simvastatina 40 mg y 80 mg, las reducciones medias en los triglicéridos fueron del 28 y el 33 % (placebo: 2 %), respectivamente, y los aumentos medios del C-HDL fueron del 13 y el 16 % (placebo: 3 %), respectivamente.

**Ramipril:**

**Mecanismo de acción:**

El ramiprilato, el metabolito activo del profármaco ramipril, inhibe la enzima dipeptidilcarboxipeptidasa I (sinónimos: enzima convertora de la angiotensina; cininasa II). En plasma y tejidos, esta enzima cataliza la conversión de la angiotensina I en angiotensina II, la sustancia vasoconstrictora activa, así como la degradación de la bradiquinina, la sustancia vasodilatadora activa. La reducción de la formación de angiotensina II y la inhibición de la degradación de la bradiquinina resultan en vasodilatación.

Dado que la angiotensina II también estimula la liberación de aldosterona, el ramiprilato reduce la secreción de aldosterona. La respuesta promedio a la

  
Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
PRESIDENTE  
FERRER ARGENTINA S.A.  
(continuadora de Wyeth/Pharma S.A.)

**FERRER ARGENTINA S.A.**  
  
Farmacéuticos Eliza Romio  
Química Técnica

monoterapia con un inhibidor de la ECA fue menor en pacientes hipertensos de raza negra (afro-caribeños, población hipertensa por lo general con renina baja) que en pacientes de raza no negra.

#### Efectos farmacodinámicos:

##### Propiedades antihipertensivas:

La administración de ramipril provoca una marcada reducción de la resistencia arterial periférica. Por lo general, no se producen grandes cambios en el flujo plasmático renal ni en la tasa de filtración glomerular. La administración de ramipril a pacientes con hipertensión resulta en la reducción de la presión arterial en supino y en bipedestación sin un aumento compensador de la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de pacientes, el comienzo del efecto antihipertensivo de una sola dosis se observa entre una y dos horas después de la administración oral. El efecto máximo de una sola dosis suele alcanzarse entre 3 y 6 horas después de la administración oral. El efecto antihipertensivo de una sola dosis dura por lo general 24 horas. El efecto antihipertensivo máximo del tratamiento continuado con ramipril se observa por lo general transcurridas entre tres y cuatro semanas. Se ha demostrado que el efecto antihipertensivo se mantiene en el tratamiento a largo plazo de dos años de duración.

La suspensión abrupta del ramipril no conlleva un aumento de rebote rápido y excesivo de la presión arterial.

##### Insuficiencia cardíaca:

Además del tratamiento convencional con diuréticos y glucósidos cardíacos opcionales, se ha demostrado que ramipril es eficaz en pacientes con insuficiencia cardíaca de clases II-IV de la New-York Heart Association. El fármaco tuvo efectos beneficiosos sobre la hemodinámica cardíaca (disminución de las presiones de llenado de ventrículos izquierdo y derecho, reducción de la resistencia vascular periférica total, aumento del gasto cardíaco y mejora del índice cardíaco). También redujo la activación neuroendocrina.

#### Seguridad y eficacia clínica:


##### Prevención cardiovascular/nefroprotección:

Se ha llevado a cabo un ensayo preventivo controlado con placebo (el estudio HOPE), en el que se añadió ramipril al tratamiento estándar en más de 9.200 pacientes. En dicho ensayo se incluyeron pacientes con aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular aterotrombótica (antecedentes de cardiopatía coronaria, ictus o vasculopatía periférica) o diabetes mellitus con al menos un factor de riesgo adicional (microalbuminuria documentada, hipertensión, aumento del colesterol total, disminución de las lipoproteínas de alta densidad o hábito tabáquico).

El ensayo mostró que el ramipril, tanto en monoterapia como en combinación, redujo significativamente la incidencia de infarto de miocardio, muerte por causas cardiovasculares e ictus (eventos principales combinados).



Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
PRESIDENTE  
FERRER ARGENTINA S.A.  
(continuadora de Wiermori Pharm S.A.)



FERRER ARGENTINA S.A.  
Farmacéutica Elisa Romio  
División Técnica



Estudio HOPE: Principales resultados

4780



	Ramipril %	Placebo %	Riesgo relativo (Intervalo de confianza al 95 %)	Valor de p
Todos los pacientes	n = 4.645	N = 4.652		
Eventos principales combinados	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Infarto de miocardio	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Muerte por causas cardiovasculares	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Ictus	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Variables secundarias				
Muerte por cualquier causa	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Necesidad de revascularización	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Hospitalización por angina inestable	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Complicaciones relacionadas con la diabetes	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

El ensayo MICRO-HOPE, un subestudio previamente definido dentro de HOPE, investigó el efecto de la adición de ramipril 10 mg al tratamiento médico que estaban recibiendo los pacientes en comparación con placebo en 3.577 pacientes de cómo mínimo  $\geq 55$  años (sin límite superior de edad), de los que la mayoría presentaba diabetes de tipo 2 (y como mínimo otro factor de riesgo CV), eran normotensos o hipertensos. El análisis principal mostró que 117 (6,5 %) participantes con ramipril y 149 (8,4 %) con placebo desarrollaron una nefropatía franca, lo que equivale a una reducción del RR del 24 % (IC al 95 %, 3-40;  $p = 0,027$ ).

Por otro lado, el ensayo REIN, ensayo multicéntrico, aleatorizado, en doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo, tuvo como objetivo evaluar el efecto del tratamiento con ramipril sobre el ritmo de reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG) en 352 pacientes normotensos o hipertensos (de 18 a 70 años) con proteinuria leve (es decir, excreción urinaria media de proteínas  $> 1$  y  $< 3$  g / 24 h) o grave ( $\geq 3$  g / 24 h) por nefropatía no diabética crónica. Ambas subpoblaciones se estratificaron prospectivamente.

El análisis principal de los pacientes con la proteinuria de grado más grave (estrato prematuramente suspendido como consecuencia del beneficio observado en el grupo de ramipril) mostró que el ritmo medio de reducción de la TFG al mes era menor con ramipril que con placebo;  $-0,54$  (0,66) vs.  $-0,88$  (1,03) ml/min/mes,  $p = 0,038$ . Esto es, la diferencia entre los grupos fue de  $0,34$  [0,03-0,65] al mes y de unos 4 ml/min/año; el 23,1 % de los pacientes del grupo de ramipril alcanzó la variable combinada secundaria de una duplicación de la concentración sérica basal de creatinina y/o nefropatía en fase terminal (necesidad de diálisis o de trasplante renal) vs. el 45,5 % en el grupo de placebo ( $p = 0,02$ ).


**Prevención secundaria tras infarto agudo de miocardio**

El ensayo AIRE incluyó más de 2.000 pacientes con signos clínicos pasajeros/persistentes de insuficiencia cardíaca tras un infarto de miocardio documentado. El tratamiento con ramipril se inició de 3 a 10 días después del infarto de miocardio agudo. Tras un periodo de seguimiento medio de 15 meses, el ensayo mostró que la mortalidad en los pacientes tratados con ramipril era del 16,9 %, mientras que en los pacientes tratados con placebo era del 22,6 %, lo que significa una reducción de la mortalidad absoluta del 5,7 % y una reducción del riesgo relativo del 27 % (IC del 95 %, [11-40 %]).

**Propiedades Farmacocinéticas:**

Ácido acetilsalicílico:

El ácido acetilsalicílico se metaboliza en su principal metabolito activo, ácido salicílico, antes, durante y después de la absorción. Los metabolitos se eliminan básicamente por los riñones. Además del ácido salicílico, los metabolitos principales del ácido acetilsalicílico son el conjugado de glicina de ácido salicílico (ácido salicílicúrico), el éter glucurónido y éster del ácido salicílico (glucurónido acilsalicílico y salicilfenólico) y ácido gentísico formado por la oxidación del ácido salicílico y su conjugado de glicina.

  
 Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
 PRESIDENTE  
 FERRER ARGENTINA S.A.  
 (subsidiaria de Wilhelm Pharma S.A.)

FERRER ARGENTINA S.A.  
  
 Farmacéutica Elisa Román  
 Laboratorio Técnica

437 8



La absorción del ácido acetilsalicílico tras la administración oral es rápida y completa, en función de la formulación galénica. De hecho, la hidrólisis del residuo acetyl del ácido acetilsalicílico tiene lugar, en cierto grado, durante el paso a través de la mucosa gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de 10 - 20 minutos (ácido acetilsalicílico) o al cabo de 0,3 - 2 horas, respectivamente (salicilato total).

La cinética de eliminación del ácido acetilsalicílico depende en gran medida de la dosis, ya que la capacidad de metabolizar el ácido salicílico es limitada (la semivida de eliminación oscila entre 2 y 30 horas).

La semivida de eliminación del ácido acetilsalicílico es de apenas unos minutos; la semivida de eliminación del ácido salicílico es de 2 horas después de la administración de una dosis de 0,5 g de ácido acetilsalicílico, 4 horas después de la administración de 1 g y aumenta a 20 h tras una dosis única de 5 g.

La unión a las proteínas plasmáticas en el ser humano depende de la concentración; se ha descrito que los valores oscilan entre el 49 % a más del 70 % (ácido acetilsalicílico) y del 66 % al 98 % (ácido salicílico, respectivamente). El ácido salicílico se mide en disolución acuosa y líquido sinovial tras la administración de ácido acetilsalicílico. El ácido salicílico atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna.

#### Simvastatina:

Simvastatina es una lactona inactiva que se hidroliza rápidamente in vivo al beta-hidroxiácido correspondiente, un inhibidor potente de la HMG-CoA reductasa. La hidrólisis tiene lugar principalmente en el hígado; el índice de hidrólisis en el plasma humano es muy bajo.

#### Absorción:

En el hombre, simvastatina se absorbe bien y sufre una extensa extracción hepática de primer paso. La extracción en el hígado depende del flujo sanguíneo hepático. El hígado es el lugar principal de acción de la forma activa. Se encontró que la biodisponibilidad del beta-hidroxiácido para la circulación sistémica después de una dosis oral de simvastatina era inferior al 5 % de la dosis. La concentración plasmática máxima de los inhibidores activos se alcanzó 1 - 2 horas después de la administración de simvastatina. El consumo concomitante de alimentos no afecta a la absorción.

La farmacocinética de las dosis únicas y múltiples de simvastatina mostró que no se producía acumulación del fármaco después de múltiples dosis.

#### Distribución:

La unión a proteínas de simvastatina y su metabolito activo es > 95 %.

#### Eliminación:

Simvastatina es un sustrato de la CYP3A4 (véanse las secciones 4.3 y 4.5). Los metabolitos principales de simvastatina presentes en el plasma humano son el beta-hidroxiácido y los cuatro metabolitos activos adicionales. Después de una dosis oral de simvastatina radioactiva en el hombre, el 13 % de la radioactividad se excretó en la orina y el 60 % en las heces a lo largo de 96 horas. La cantidad recuperada en las heces representa equivalentes del medicamento absorbido excretado en la bilis así como medicamento no absorbido. Después de una inyección intravenosa del metabolito beta-hidroxiácido, su semivida es de un promedio de 1,9 horas. Un promedio de sólo un 0,3 % de la dosis IV se excretó en la orina como inhibidores.

Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
PRESIDENTE  
FERRER ARGENTINA S.A.  
(continuadora de Wierhom Pharma S.A.)

FERRER ARGENTINA S.A.  
Ester Romio  
Farmacóloga



### Ramipril:

#### Absorción:

Tras su administración oral, el ramipril se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal: las concentraciones plasmáticas máximas del ramipril se alcanzan en el plazo de una hora. De acuerdo a los datos de su recuperación urinaria, el grado de absorción es de como mínimo del 56 % y no se ve influido de manera significativa por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad del metabolito activo, ramiprilato, tras la administración oral de 2,5 y 5 mg de ramipril es del 45 %.

Las concentraciones plasmáticas máximas del ramiprilato, el único metabolito activo del ramipril, se alcanzan de 2 a 4 horas después de la toma del producto. Las concentraciones plasmáticas del ramiprilato en estado estacionario tras la administración una vez al día de las dosis habituales de ramipril se alcanzan aproximadamente el cuarto día de tratamiento.

#### Distribución:

La unión a proteínas séricas del ramipril es de aproximadamente el 73 %, mientras que la del ramiprilato se encuentra en torno al 56 %.

#### Metabolismo:

El ramipril se metaboliza casi completamente a ramiprilato, al éster dicetopiperazina, el ácido dicetopiperazina y los glucurónidos de ramipril y ramiprilato.

#### Eliminación:

La eliminación de los metabolitos es fundamentalmente renal.

Las concentraciones plasmáticas de ramiprilato se reducen de manera polifásica. Como consecuencia de su unión potente y saturable a la ECA y de su lenta disociación de la enzima, el ramiprilato muestra una fase de eliminación terminal prolongada a concentraciones plasmáticas muy bajas.

Tras la administración repetida de dosis únicas diarias de ramipril, la semivida efectiva de las concentraciones de ramiprilato fue de 13-17 horas con dosis de 5-10 mg y más prolongada con dosis más bajas, de 1,25-2,5 mg. Esta diferencia se debe a la capacidad saturable de la enzima que se une al ramiprilato.

Una dosis oral única de ramipril no resultó en niveles detectables de ramipril y su metabolito en la leche materna. No obstante, se desconoce el efecto de dosis repetidas.

Pacientes con insuficiencia renal: La eliminación renal del ramiprilato es menor en los pacientes con insuficiencia renal, estando la eliminación del ramiprilato proporcionalmente relacionada con el aclaramiento de creatinina. Ello resulta en la elevación de las concentraciones de ramiprilato, que disminuyen más lentamente que en los sujetos con función renal normal.

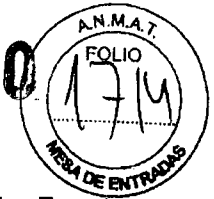
Pacientes con insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática, la conversión metabólica de ramipril a ramiprilato fue más lenta debido a la disminución de la actividad de las esterasas hepáticas, por lo que los niveles plasmáticos de ramipril en estos pacientes estuvieron aumentados. No obstante, las concentraciones máximas de ramiprilato en estos pacientes no son diferentes de las observadas en sujetos con función hepática normal.

Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
PRESIDENTE  
FERRER ARGENTINA S.A.  
(continuadora de Wyeth Pharma S.A.)

FERRER ARGENTINA S.A.

Patricia Romio  
Gerente General

4780

**Datos preclínicos sobre seguridad:****Ácido acetilsalicílico:**

El perfil de seguridad preclínica del ácido acetilsalicílico está bien demostrado. En estudios en animales, no se ha demostrado que los salicilatos causen lesiones orgánicas, excepto en el riñón en dosis altas.

El ácido acetilsalicílico se ha analizado minuciosamente in vitro e in vivo para detectar posibles efectos mutágenos. En su totalidad, los resultados no han puesto de manifiesto ninguna sospecha de efecto mutágeno. Lo mismo es válido para los estudios en los que se investiga la posibilidad de efectos carcinógenos.

En estudios con animales, se han descrito en varias especies los efectos teratogénicos de los salicilatos. Se han descrito alteraciones de la implantación, efectos fetotóxicos y embriotóxicos y deterioro de la capacidad de aprendizaje en la descendencia con exposición prenatal.

**Simvastatina:**

En base a los estudios convencionales sobre farmacodinamia, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad, no hay otros riesgos para el paciente que puedan esperarse teniendo en cuenta el mecanismo farmacológico. A las dosis máximas toleradas en la rata y el conejo, simvastatina no produjo malformaciones fetales y no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad, la función reproductora y el desarrollo neonatal.

**Ramipril:**

Se ha observado que la administración oral de ramipril carece de toxicidad aguda en roedores y en perros.

Se han llevado a cabo estudios con administración oral crónica del producto en la rata, el perro y el mono. En estas 3 especies se observaron signos de alteración de los niveles de electrolitos en plasma y del hemograma.

Como expresión de la actividad farmacodinámica del ramipril, se ha observado un marcado aumento del aparato yuxtglomerular en el perro y el mono a partir de dosis diarias de 250 mg/kg/día. La rata, el perro y el mono toleraron dosis diarias de 2, 2,5 y 8 mg/kg/día, respectivamente, sin efectos nocivos.

Los estudios de toxicología para la reproducción llevados a cabo en ratas, conejos y monos no evidenciaron propiedades teratogénicas. No se afectó la fertilidad en la rata macho o hembra.

La administración de dosis diarias iguales o superiores a 50 mg/kg de peso corporal de ramipril a ratas hembra durante el periodo fetal y el periodo de lactancia produjo una lesión renal irreversible (dilatación de la pelvis renal) en las crías.

Amplios estudios de mutagenia utilizando diversos sistemas de ensayo no han mostrado signo alguno de que el ramipril posea propiedades mutagénicas o genotóxicas.

**Posología y forma de administración:**

Adultos: Los pacientes actualmente controlados con dosis terapéuticas equivalentes de ácido acetilsalicílico, simvastatina y ramipril pueden cambiar directamente a cápsulas de Trinomia.

Se individualizará la dosis según el perfil del paciente y el control de la presión arterial. Para la prevención cardiovascular, la dosis de mantenimiento de ramipril es de 10 mg una vez al día.

Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
PRESIDENTE  
FERRER ARGENTINA S.A.  
(continuadora de vie.nom Pharma S.A.)

FERRER ARGENTINA S.A.

Farmacéutica Eliza Romio  
Laboratorios Técnicos

4780



Población pediátrica: Trinomia está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal: La dosis diaria en pacientes con insuficiencia renal debe basarse en el clearance de creatinina:

- Si el clearance de creatinina es  $\geq 60$  mL/min, la dosis máxima diaria de ramipril es de 10 mg;
- Si el clearance de creatinina es de 30-60 mL/min, la dosis máxima diaria de ramipril es de 5 mg;

En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina  $< 30$  mL/min), Trinomia está contraindicado.

Pacientes con insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática, la dosis máxima diaria de ramipril es de 2,5 mg. En pacientes con insuficiencia hepática grave, Trinomia está contraindicado.

Pacientes de edad avanzada: En pacientes muy ancianos y frágiles, el tratamiento debe iniciarse con precaución por un mayor riesgo de efectos secundarios.

Método de administración:

Trinomia cápsulas duras se administra por vía oral.

Trinomia debe administrarse por vía oral con líquido, preferentemente por la noche, después de la cena.

Trinomia debe tragarse con líquido. No debe abrirse, masticarse ni aplastarse.

Evite beber zumo de pomelo cuando tome Trinomia.

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes, a otros salicilatos o a cualquier otro inhibidor de la ECA (enzima convertora de la angiotensina).
- En caso de antecedentes de crisis asmática u otra reacción alérgica al ácido salicílico y a otros analgésicos/antiinflamatorios no esteroideos.
- Ulceras intestinales y gástricas agudas.
- Hemofilia y otros trastornos de la coagulación.
- Insuficiencia hepática y renal graves.
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Tratamiento concomitante con metotrexato en dosis semanales iguales o superiores a 15 mg.
- Hepatopatía activa o elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas.
- Embarazo y lactancia.
- Administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del VIH, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona).
- Administración concomitante de gemfibrozilo, otros fibratos (excepto fenofibrato), ciclosporina, danazol, amiodarona y verapamilo.
- Antecedentes de angioedema (hereditario, idiopático o debido a un angioedema previo con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARAs II]).
- Tratamientos extracorpóreos que lleven al contacto de la sangre con superficies de carga negativa.
- Estenosis bilateral importante de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en caso de que funcione un solo riñón.
- El ramipril no debe emplearse en pacientes en situación de hipotensión o de inestabilidad hemodinámica.

Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
PRESIDENTE  
FERRER ARGENTINA S.A.  
(continuadora de Wierhor Pharma S.A.)

FERRER ARGENTINA S.A.  
Elsa Romio  
Gerente Técnica

47



- Niños y adolescentes menores de 18 años

**Advertencias y Precauciones:**

En los siguientes casos se requiere un control médico especialmente minucioso:

- hipersensibilidad a otros analgésicos/antiinflamatorios/antirreumáticos o a otros alérgenos.
- Otras alergias conocidas (p. ej., reacciones cutáneas, prurito, urticaria), asma bronquial, rinitis alérgica, inflamación de las membranas mucosas nasales (hiperplasia adenoidea) y otras enfermedades respiratorias crónicas.
- Tratamiento concomitante con anticoagulantes.
- Pacientes con antecedentes de úlceras gástricas o intestinales o hemorragia gastrointestinal.
- Pacientes con disfunción hepática o renal.
- Pacientes con riesgo de hiperuricemia. Las dosis bajas de ácido acetilsalicílico reducen la eliminación de ácido úrico, lo que puede desencadenar una crisis de gota.

**Miopatía/rabdomiólisis:**

Simvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía, que se manifiesta como dolor, sensibilidad a la presión o debilidad musculares con valores de creatina quinasa (CK) superiores a diez veces el límite superior normal (LSN). La miopatía a veces toma la forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria y muy raras veces se han producido muertes.

El riesgo de miopatía aumenta con niveles altos en plasma de actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa.

Como en otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis está relacionado con la dosis. En la base de datos de un ensayo clínico en el que 41.050 pacientes fueron tratados con simvastatina, en el que 24.747 (aproximadamente el 60 %) fueron tratados durante al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente del 0,08 % con 40 mg/día. En estos ensayos, los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y se excluyeron algunos medicamentos que interaccionan.

**Determinación de la creatina quinasa:** La creatina quinasa (CK) no debe ser determinada después de ejercicio extenuante o en presencia de cualquier causa alternativa aceptable de incremento de CK, ya que esto hace difícil la interpretación del valor. Si las concentraciones iniciales de CK están significativamente elevadas ( $> 5 \times$  LSN), se deben volver a determinar las concentraciones en un plazo de 5 a 7 días más tarde para confirmar los resultados.

**Mientras dure el tratamiento:** Si aparece dolor muscular, debilidad o calambres musculares mientras un paciente está recibiendo con una estatina, deben determinarse sus concentraciones de CK. Si se encuentra que estas concentraciones, en ausencia de ejercicio extenuante, están significativamente elevadas ( $> 5 \times$  LSN), se deberá interrumpir el tratamiento. Si los síntomas musculares son graves y producen malestar diario, incluso si las concentraciones de CK son de  $< 5 \times$  LSN, debe considerarse la interrupción del tratamiento. Si se sospecha miopatía por cualquier otra razón, el tratamiento debe interrumpirse.

Si los síntomas se resuelven y las concentraciones de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de Trinomia en relación con un posible beneficio y con estrecha vigilancia.

Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
PRESIDENTE  
FERRER ARGENTINA S.A.  
(continuadora de Wierhom Pharma S.A.)

FERRER ARGENTINA S.A.  
*[Handwritten signature]*  
Farmacéutica Filsa Romio  
División Técnica

Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones con medicamentos:

El uso concomitante de simvastatina con inhibidores potentes de la CYP3A4 (como itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, nefazodona), así como gemfibrozilo, ciclosporina, danazol y otros fibratos (excepto fenofibrato), amiodarona y verapamilo está contraindicado por el aumento significativo de miopatía y rabdomiólisis.

Se recomienda precaución al combinar simvastatina con diltiazem.

Debe evitarse tomar simvastatina con zumo de pomelo.

Se debe tener precaución cuando se receta fenofibrato o niacina (1 g/día) con simvastatina, ya que ambos fármacos pueden causar miopatía cuando se administran solos.

Si la combinación se considera necesaria, los pacientes en tratamiento con ácido fusídico y simvastatina deben ser vigilados estrechamente. Puede considerarse la suspensión temporal del tratamiento con Trinomia.

Enfermedad intersticial pulmonar:

Se han notificado casos excepcionales de enfermedad intersticial pulmonar con algunas estatinas, especialmente en tratamientos de larga duración. Se presentan síntomas que pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro de la salud en general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad intersticial pulmonar, debe interrumpirse el tratamiento con Trinomia.

Efectos hepáticos:

En los estudios clínicos, se han producido aumentos persistentes ( $a > 3 \times \text{LSN}$ ) de las transaminasas séricas en unos pocos pacientes adultos que recibieron simvastatina. Cuando se interrumpió de modo temporal o definitivo la administración de simvastatina en estos pacientes, los niveles de las transaminasas normalmente descendían lentamente hasta los valores existentes antes del tratamiento.

Se recomienda la realización de pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y después cuando esté clínicamente indicado. Debe prestarse una atención especial a los pacientes que desarrollan niveles séricos elevados de transaminasas, y en estos pacientes, deben repetirse las determinaciones rápidamente, y realizarse después con más frecuencia. Debe interrumpirse la administración de simvastatina cuando los niveles de transaminasas muestren indicios de progresión, especialmente si se elevan de forma persistente hasta  $3 \times \text{LSN}$ .


Este fármaco debe utilizarse con precaución en los pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol.

Embarazo:

Trinomia está contraindicado durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento y, si procede, se iniciará un tratamiento alternativo.

Pacientes con un riesgo particular de hipotensión:

- Pacientes con alta activación del sistema renina- angiotensina-aldosterona: En pacientes con activación del sistema renina-aldosterona-angiotensina, es necesaria la supervisión médica con monitorización de la presión arterial para reducir el riesgo de un descenso pronunciado agudo de la presión arterial y un

  
Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
PRESIDENTE  
FERRER ARGENTINA S.A.  
(continuadora de Wierhorn Pharma S.A.)

FERRER ARGENTINA S.A.  
  
Ferrer Argentina, Filia Remio  
Buenos Aires



deterioro de la función renal debido a la inhibición de la ECA, por ejemplo en el caso de:

- pacientes con hipertensión severa
- pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva descompensada
- pacientes con impedimento al flujo de llenado o vaciado ventricular izquierdo hemodinámicamente relevante (por ejemplo, estenosis aórtica o mitral)
- pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal con un segundo riñón funcionante
- pacientes con depleción de líquidos o sales, real o posible (incluidos los pacientes con diuréticos)
- pacientes con cirrosis hepática y/o ascitis
- pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión.

-Insuficiencia cardíaca transitoria o persistente posterior a IM  
 -Pacientes con riesgo de isquemia cardíaca o cerebral en caso de hipotensión aguda: La fase inicial del tratamiento requiere una supervisión médica especial.

#### Cirugía:

El tratamiento con Trinomia se interrumpirá provisionalmente unos días antes de una intervención quirúrgica mayor programada y cuando sobrevenga cualquier afección quirúrgica o médica mayor.

En el caso de intervenciones menores, como extracciones dentales, puede prolongar la hemorragia.

#### Control de la función renal:

Se recomienda un seguimiento minucioso de los pacientes con insuficiencia renal. Hay un riesgo de insuficiencia renal, en especial en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o después de un trasplante renal.

#### Angioedema:

Se han notificado casos de angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido el ramipril.

En caso de angioedema, se debe suspender el tratamiento con Trinomia.

Se debe instaurar rápidamente el tratamiento de urgencia. Debe mantenerse al paciente bajo observación durante 12 - 24 horas como mínimo, siendo dado de alta una vez resueltos completamente los síntomas.


Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido ramipril. Estos pacientes aquejaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos).

#### Reacciones anafilácticas durante la desensibilización:

La probabilidad y gravedad de las reacciones anafilácticas y anafilactoides al veneno de insectos y otros alérgenos son mayores bajo inhibición de la ECA. Antes de la desensibilización deberá considerarse la suspensión temporal de Trinomia.

#### Hiperpotasemia:

Se ha observado hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido el ramipril. Entre los pacientes con riesgo de hiperpotasemia se encuentran: pacientes con insuficiencia renal, pacientes mayores de 70 años,

  
 Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
 PRESIDENTE  
 FERRER ARGENTINA S.A.  
 (continuadora de Wiemom Pharma S.A.)

  
 FERRER ARGENTINA S.A.  
 Farmacéutica Elisa Romio  
 Directora Técnica





pacientes con diabetes mellitus no controlada o en tratamiento con sales de potasio, diuréticos que retienen potasio y otros principios activos que elevan el potasio plasmático, o en condiciones tales como deshidratación, descompensación cardiaca aguda o acidosis metabólica. Si se considera apropiado el uso concomitante de cualquiera de los agentes mencionados, se recomienda la determinación periódica del potasio sérico.

**Neutropenia/agranulocitosis:**

En raros casos, se han notificado casos raros de neutropenia/agranulocitosis, así como trombocitopenia y anemia, y también se ha notificado depresión de médula ósea. Se recomienda la determinación con frecuencia del recuento leucocitario, a fin de poder detectar una posible leucopenia. Se recomienda un control más repetido en la fase inicial del tratamiento y en los pacientes con afectación de la función renal, en aquellos otros con enfermedad del colágeno concomitante (por ejemplo, lupus eritematoso o esclerodermia) y en los tratados con medicamentos que pueden alterar el cuadro hemático.

**Diferencias étnicas:**

Los inhibidores de la ECA pueden provocar angioedema con mayor frecuencia en los pacientes de raza negra que en los de otras razas.

Al igual que con otros inhibidores de la ECA, la eficacia hipotensora del ramipril puede ser menor en las personas de raza negra que las de otras razas, posiblemente por la mayor prevalencia de hipertensión con un bajo nivel de renina en la población negra hipertensa.

**Tos:**

Se ha notificado la aparición de tos con el uso de inhibidores de la ECA. La tos es característicamente no productiva, persistente y se resuelve espontáneamente al interrumpir el tratamiento. La tos inducida por los inhibidores de la ECA debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

**Excipientes:**

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

**Interacciones medicamentosas:**

**Ácido acetilsalicílico: interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas:**

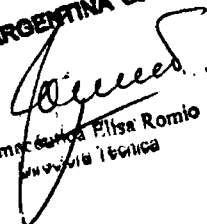
-Tratamiento con anticoagulantes y trombolíticos: El ácido acetilsalicílico puede aumentar el riesgo de hemorragia si se toma antes o al mismo tiempo que un tratamiento anticoagulante y trombolítico. Por consiguiente, se vigilará a los pacientes en tratamiento anticoagulante y trombolítico para detectar signos de hemorragia interna y externa. En los estudios clínicos, la simvastatina 40 mg potenció el efecto de los anticoagulantes cumarínicos (véase el apartado Interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas de la simvastatina: Anticoagulantes orales).

-Otros inhibidores de la agregación plaquetaria: Los inhibidores de la agregación plaquetaria como ticlopidina y clopidogrel pueden prolongar el tiempo de coagulación.

-Otros analgésicos no esteroideos/antiinflamatorios y antirreumáticos: Estos fármacos aumentan el riesgo de hemorragia y úlceras gastrointestinales.

  
Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
PRESIDENTE  
FERRER ARGENTINA S.A.  
(continuadora de Wyeth Pharma S.A.)

FERRER ARGENTINA S.A.

  
Farmacéutica Elisa Romio  
www.ferrer.com.ar

-Glucocorticoesteroides sistémicos: Los glucocorticoesteroides sistémicos (excepto la hidrocortisona como tratamiento sustitutivo en la enfermedad de Addison) aumentan el riesgo de hemorragias y úlceras gastrointestinales.

-Alcohol: El alcohol aumenta el riesgo de hemorragias y úlceras gastrointestinales.

-Digoxina: Los AINE aumentan las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda el control de los niveles plasmáticos de digoxina durante el tratamiento concomitante o la interrupción de Trinomia.

-Antidiabéticos, incluida la insulina: La administración concomitante de Trinomia y antidiabéticos como la insulina aumenta el efecto hipoglucemiante de estos medicamentos. Se recomienda el control de la glucemia. (véase el apartado Interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas de ramipril: Precauciones de empleo).

-Metotrexato: Los salicilatos pueden desplazar al metotrexato del plasma uniéndose a proteínas y disminuyendo el aclaramiento renal, lo que induce a concentraciones plasmáticas tóxicas de metotrexato. Está contraindicado el tratamiento concomitante con metotrexato en dosis semanales iguales o superiores a 15 mg.

-Ácido valproico: Los salicilatos pueden desplazar al ácido valproico de las proteínas plasmáticas, lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de ácido valproico.

-Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Los ISRS aumentan el riesgo de hemorragia, especialmente la gastrointestinal, por sus efectos sinérgicos.

-Diuréticos: Los AINE pueden provocar insuficiencia renal aguda, sobre todo en pacientes deshidratados. En caso de uso simultáneo de Trinomia y diuréticos, se recomienda vigilar la adecuada hidratación del paciente.


-Uricosúricos: el tratamiento concomitante con Trinomia reduce el efecto de los uricosúricos y aumenta las concentraciones plasmáticas del ácido acetilsalicílico reduciendo su excreción.

-Inhibidores de la ECA: Aunque se ha descrito que el ácido acetilsalicílico puede disminuir el efecto beneficioso de los inhibidores de la ECA reduciendo la síntesis de las prostaglandinas vasodilatadoras, varios estudios han demostrado una interacción negativa de los inhibidores de la ECA con dosis altas de ácido acetilsalicílico (es decir,  $\geq 325$  mg), pero no con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (es decir  $\leq 100$  mg).

-Ibuprofeno: No hay pruebas concluyentes respecto al potencial de interacción cuando el ácido acetilsalicílico se combina con ibuprofeno a largo plazo, aunque algunos datos experimentales han demostrado una reducción del efecto sobre la agregación plaquetaria.

Simvastatina: interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas:

- Interacciones con fármacos hipolipemiantes que pueden producir miopatía cuando se administran solos



Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
PRESIDENTE  
FERRER ARGENTINA S.A.  
(continúa de Wyeth Pharm. S.A.)



FERRER ARGENTINA S.A.  
Farmacéutica Eliza Romio  
Buenos Aires, Argentina



El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, aumenta durante la administración concomitante con fibratos y niacina (ácido nicotínico) ( $\geq 1$  g/día). Además, hay una interacción farmacocinética con gemfibrozilo, que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina.

Cuando se administran concomitantemente simvastatina y fenofibrato, no hay indicios de que el riesgo de miopatía exceda la suma de los riesgos individuales de cada fármaco. No hay datos adecuados disponibles de farmacovigilancia y farmacocinéticos de otros fibratos.

Las recomendaciones de prescripción de los fármacos que interaccionan se resumen en la tabla siguiente.


Interacciones farmacológicas asociadas con el aumento del riesgo de miopatía/rabdomiólisis	
Fármacos que interaccionan	Recomendaciones de prescripción
<i>Inhibidores potentes de la CYP3A4:</i> Itraconazol Ketoconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inhibidores de la proteasa del VIH Nefazodona	Contraindicado con Trinomia
Gemfibrozilo	Contraindicado con Trinomia
Ciclosporina Danazol Otros fibratos (excepto fenofibrato)	Contraindicado con Trinomia
Amiodarona Verapamilo	Contraindicado con Trinomia
Diltiazem	No exceder de 40 mg de simvastatina al día
Ácido fusídico	Los pacientes deben ser vigilados estrechamente. Puede considerarse la suspensión temporal del tratamiento con Trinomia.
Zumo de pomelo	Evitar el zumo de pomelo cuando se toma Trinomia

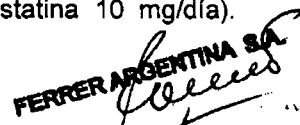
Interacciones relacionadas con la CYP3A4:

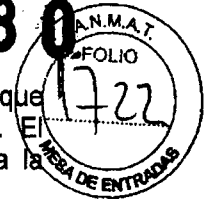
Simvastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4. Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumentando la concentración de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma durante el tratamiento con simvastatina. Tales inhibidores incluyen: itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH y nefazodona. La administración concomitante de itraconazol produjo un aumento de más de 10 veces en la exposición a simvastatina ácida (el metabolito activo betahidroxiácido). Telitromicina produjo un aumento de 11 veces en la exposición a simvastatina ácida.

Por tanto, la combinación con itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del VIH, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona está contraindicada. Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es ineludible, el tratamiento con Trinomia debe suspenderse durante el curso del tratamiento.

Ciclosporina: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, especialmente con dosis altas de simvastatina (véanse las secciones 4.3 y 4.4). Trinomia está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina (dosis máxima de simvastatina 10 mg/día).

  
Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
PRESIDENTE  
FERRER ARGENTINA S.A.  
(continuadora de Wyeth Pharma S.A.)

  
FERRER ARGENTINA S.A.  
Farmacéutica Elna Romio  
Industria Química



Aunque no se conoce completamente el mecanismo, se ha demostrado que la ciclosporina aumenta el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. El aumento del AUC de simvastatina ácida se debe probablemente, en parte, a la inhibición de la CYP3A4.

**Danazol:** El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de danazol y dosis elevadas de simvastatina. Trinomia está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con danazol (dosis máxima de simvastatina 10 mg/día).

**Gemfibrozilo:** Gemfibrozilo aumenta el AUC de simvastatina ácida unas 1,9 veces, posiblemente debido a la inhibición de la ruta de glucuronidación. Trinomia está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con gemfibrozilo (dosis máxima de simvastatina 10 mg/día).

**Amiodarona y verapamilo:** El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de amiodarona o verapamilo con dosis altas de simvastatina. En un estudio clínico en curso, se ha comunicado miopatía en el 6 % de los pacientes que recibían simvastatina 80 mg y amiodarona.

Un análisis de los estudios clínicos disponibles demostró una incidencia de miopatía de aproximadamente un 1 % en pacientes que recibían simvastatina 40 mg u 80 mg y verapamilo. En un estudio farmacocinético, la administración concomitante con verapamilo resultó en un aumento de 2,3 veces en la exposición de simvastatina ácida, probablemente debido, en parte, a la inhibición de la CYP3A4. Por tanto, Trinomia está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con amiodarona o verapamilo (dosis máxima de simvastatina 20 mg/día), a menos que sea posible que el beneficio clínico supere el aumento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

**Diltiazem:** Un análisis de los estudios clínicos disponibles demostró una incidencia de miopatía de un 1 % en pacientes que recibían simvastatina 80 mg y diltiazem. El riesgo de miopatía en pacientes que toman simvastatina 40 mg no aumentó diltiazem concomitante. En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de diltiazem causó un aumento de 2,7 veces en la exposición de simvastatina ácida, probablemente debido a la inhibición de la CYP3A4. Por tanto, la dosis de simvastatina no debe superar los 40 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con diltiazem.

**Ácido fusídico:** El riesgo de miopatía puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico con estatinas, incluyendo simvastatina. Se han comunicado casos aislados de rabdomiólisis con simvastatina. Puede considerarse la suspensión temporal del tratamiento con Trinomia. Si se considera necesario, los pacientes en tratamiento con ácido fusídico y Trinomia deben ser vigilados estrechamente.

**Zumo de pomelo:** El zumo de pomelo inhibe el citocromo P450 3A4. El consumo concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo (más de un litro al día) y simvastatina causó un aumento de 7 veces en la exposición a simvastatina ácida. El consumo de 240 ml de zumo de pomelo por la mañana y simvastatina por la noche también causó un aumento de 1,9 veces. Por tanto, debe evitarse el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento con Trinomia.

Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
PRESIDENTE  
FERRER ARGENTINA S.A.  
(continuadora de Wyeth Pharma S.A.)

FERRER ARGENTINA S.A.  
  
Farmacéutica Elisita Romio  
C. Juan B. Justo



Efectos de la simvastatina sobre la farmacocinética de otros medicamentos: Simvastatina no tiene un efecto inhibitorio sobre el citocromo P450 3A4. Por tanto, no se espera que la simvastatina afecte a las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas vía citocromo P450 3A4.

Anticoagulantes orales: En dos estudios clínicos, uno realizado en voluntarios normales y el otro en pacientes hipercolesterolémicos, 20-40 mg/día de simvastatina potenciaron modestamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, comunicado en forma de cociente internacional normalizado, aumentó desde un valor basal de 1,7 a 1,8 y de 2,6 a 3,4 en los estudios con voluntarios y pacientes, respectivamente. Se han comunicado muy pocos casos de aumento del cociente internacional normalizado. En pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina debe ser determinado antes de iniciar el tratamiento con Trinomia para asegurar que no se producen alteraciones significativamente del tiempo de protrombina. Una vez documentado que el tiempo de protrombina se mantiene estable, los tiempos de protrombina se pueden monitorizar a los intervalos recomendados habitualmente para pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si se interrumpe Trinomia, debe repetirse el mismo procedimiento.

Ramipril - Interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas:

Combinaciones contraindicadas: Tratamientos extracorpóreos que resultan en el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente, como la hemodiálisis o la hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (por ejemplo, membranas de poliacrilonitrilo) y la aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano, dado el aumento del riesgo de reacciones anafilactoides severas. Si se precisara un tratamiento de esta clase, deberá considerarse la posibilidad de utilizar un tipo diferente de membrana de diálisis o una familia diferente de agentes antihipertensivos.

Precauciones de empleo:

- Sales de potasio, heparina, diuréticos que retienen potasio y otros principios activos que elevan el potasio plasmático (por ejemplo antagonistas de la angiotensina II, trimetoprima, tacrolimus): Puede producirse una hiperpotasemia, por lo que se precisa una estrecha vigilancia del potasio sérico.
- Agentes antihipertensivos (por ejemplo, diuréticos) y otros medicamentos que puedan reducir la presión arterial (por ejemplo, nitratos, antidepresivos tricíclicos, anestésicos, ingesta aguda de alcohol, baclofeno, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina): Cabe esperar un mayor riesgo de hipotensión.
- Vasopresores simpatomiméticos y otras sustancias (por ejemplo, isoproterenol, dobutamina, dopamina, adrenalina) que pueden reducir el efecto antihipertensivo del ramipril: Se recomienda la medición periódica de la presión arterial.
- Alopurinol, inmunosupresores, corticosteroides, procainamida, citostáticos y otras sustancias que puedan alterar el hemograma: Aumento de la probabilidad de reacciones hematológicas.
- Sales de litio: Los inhibidores de la ECA pueden reducir la excreción de litio, por lo que puede aumentar la toxicidad de este. Deben vigilarse los niveles de litio.

Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
PRESIDENTE  
FERRER ARGENTINA S.A.  
(continuidadora de Wyeth Pharma S.A.)

FERRER ARGENTINA S.A.  
Farmacéutica Elisa Romio  
Especialista Técnica

4780

- Agentes antidiabéticos, incluida la insulina: Pueden producirse reacciones de hipoglucemia. Se recomienda la determinación periódica de la glucemia.



**Embarazo y Lactancia:**

Embarazo: Trinitoma está contraindicado durante el embarazo.

La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas puede tener efectos negativos sobre el embarazo y/o el desarrollo del embrión/feto. Los datos de estudios epidemiológicos demuestran un aumento del riesgo de muerte fetal, anomalías cardíacas y gastrosquisis tras la administración de inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas al principio del embarazo. Presumiblemente, el riesgo aumenta en relación con la dosis y la duración del tratamiento.


La experiencia previa con dosis diarias de 50-150 mg de ácido acetilsalicílico administrado a mujeres embarazadas en el segundo y tercer trimestre no ha demostrado inhibición del parto, aumento de la tendencia hemorrágica u oclusión prematura del ductus arteriosus.

No se ha establecido la seguridad de simvastatina en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios clínicos controlados con simvastatina en mujeres embarazadas. Se han recibido, aunque raramente, informes de anomalías congénitas después de la exposición intrateurina a inhibidores de la HMG CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis de aproximadamente 200 embarazos seguidos prospectivamente expuestos durante el primer trimestre a simvastatina o a otro inhibidor de la HMG CoA reductasa estrechamente relacionado, la incidencia de anomalías congénitas fue comparable a la observada en la población general. Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para excluir un aumento de 2,5 veces o más en las anomalías congénitas en la incidencia general.

Aunque no hay evidencia de que la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de pacientes que toman simvastatina u otro inhibidor de la HMG CoA reductasa estrechamente relacionado difiera de la observada en la población general, el tratamiento materno con simvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato que es un precursor de la biosíntesis del colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico, y normalmente la interrupción de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo debe tener poco impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado a la hipercolesterolemia primaria.

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; no obstante no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Por ello, salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planeando quedarse 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, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA, y, si procede, iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a inhibidores de la ECA/Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) durante el segundo y tercer trimestres del embarazo, induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). Si se produce una exposición al inhibidor de la ECA 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 han sido tratadas con los inhibidores de la ECA deben ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión, oliguria e hiperpotasemia.

  
Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
PRESIDENTE  
FERRER ARGENTINA S.A.  
(continuadora de Wierdom Pharma S.A.)

FERRER ARGENTINA S.A.  
  
Farmacéutica Filles Romio  
Buenos Aires, Argentina

Por estas razones, Trinomia no debe utilizarse en mujeres embarazadas, que quieran quedar embarazadas o que sospechen que lo están. El tratamiento con Trinomia debe interrumpirse durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada.

**Lactancia:** Las pequeñas cantidades de ácido acetilsalicílico y sus metabolitos pasan a la leche materna. Se desconoce si simvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Además, se dispone de información insuficiente sobre el uso de ramipril durante la lactancia materna.

Teniendo en cuenta que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y debido a las posibles reacciones adversas graves, las mujeres que toman Trinomia no deben amamantar.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:**

El ácido acetilsalicílico y la simvastatina no tiene influencia o es insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilicen máquinas, debe tenerse en cuenta que raramente se han comunicado mareos como experiencias después de la comercialización con simvastatina.


Debido a ramipril, algunos efectos adversos (por ejemplo, síntomas derivados de la disminución de la presión arterial, como mareo) pueden reducir la capacidad de concentración y reacción de los pacientes y, en consecuencia, suponer un riesgo en situaciones en las que dichas capacidades son especialmente importantes (por ejemplo, conduciendo un vehículo o utilizando máquinas).

Este efecto adverso puede tener lugar especialmente al cambiar desde otro medicamento o al aumentar la dosis. Por tanto, cuando se toma Trinomia no se recomienda conducir o usar máquinas durante unas horas.

**Reacciones adversas:**

En las tablas siguientes se describen las reacciones adversas registradas con el ácido acetilsalicílico, la simvastatina y el ramipril.

<b>Tabla 1: Reacciones adversas registradas con ácido acetilsalicílico</b> muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), desconocidas (no se pueden calcular con los datos disponibles)	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> Raros a muy raros:	- Se han notificado hemorragias graves que en algunos casos pueden ser potencialmente mortales, por ejemplo hemorragia cerebral, especialmente en pacientes con hipertensión arterial no controlada y/o tratamiento concomitante con anticoagulantes. - Se observan hemorragias como epistaxis, hemorragia gingival, hemorragia cutánea o hemorragia genitourinaria, con una posible prolongación del tiempo de coagulación. Este efecto puede durar de 4 a 8 días tras la ingestión.
<b>Trastornos gastrointestinales</b> Muy frecuentes:	- Molestias gastrointestinales como pirosis, náuseas, vómitos, gastralgia y diarrea. - Hemorragia gastrointestinal leve (microhemorragia).
Poco frecuentes:	- Úlceras gastrointestinales. - Hemorragia gastrointestinal. - Anemia ferropénica por hemorragias gastrointestinales ocultas tras un uso a largo plazo. - Inflamación gastrointestinal.

  
 Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
 PRESIDENTE  
 FERRER ARGENTINA S.A.  
 (continuidadora de Wierhom Pharma S.A.)

  
 FERRER ARGENTINA S.A.  
 Farmacóloga Elsa Romio  
 Jefe de Laboratorio Técnica



Muy raros:	- Perforación por una úlcera gastrointestinal. Informe inmediatamente a su médico cuando observe heces negras o sangre en vómitos (signos de hemorragia gástrica grave).
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Los síntomas de sobredosis pueden ser cefalea, mareos, hipoacusia, zumbido de oídos (tinnitus) y confusión mental.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Poco frecuentes:	Reacciones cutáneas.
Muy raros:	Eritema multiforme.
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b> Raros:	Reacciones alérgicas de la piel, las vías respiratorias, el tubo gastrointestinal y el sistema cardiovascular, sobre todo en pacientes asmáticos (con los siguientes posibles síntomas: reducción de la presión arterial, disnea, rinitis, congestión nasal, choque anafiláctico, edema de Quincke).
<b>Trastornos hepatobiliares</b> Muy raros:	Elevación de las pruebas de función hepática.
<b>Trastornos renales y urinarios</b> Muy raros:	Insuficiencia renal.
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b> Muy raros:	- Hipoglucemia. - En dosis bajas, el ácido acetilsalicílico reduce la excreción de ácido úrico. En los pacientes predispuestos puede provocar crisis de gota.

Con algunas estatinas se han comunicado los siguientes efectos adversos:

- Trastornos del sueño, incluyendo insomnio y pesadillas
- Pérdida de memoria
- Disfunción sexual
- Depresión
- Casos excepcionales de enfermedad intersticial pulmonar, especialmente con tratamientos de larga duración.

Las frecuencias de los siguientes acontecimientos adversos de simvastatina que se han registrado durante ensayos clínicos y/o después de la comercialización, son clasificados en base a una evaluación de sus índices de incidencia en ensayos clínicos, a largo plazo controlados con placebo, incluyendo el HPS y 4S con 20.536 y 4.444 pacientes respectivamente. Para el HPS, solo se registraron acontecimientos adversos graves, como mialgia, aumentos en las transaminasas séricas y CK. Para el 4S, se registraron todos los acontecimientos adversos indicados más adelante. Si los índices de incidencia de simvastatina fueron menores o similares a los de placebo en estos estudios, y hubo acontecimientos de informes espontáneos razonablemente similares relacionados causalmente, estos acontecimientos adversos se clasifican como "raros".

En el HPS se incluyeron 20.536 pacientes tratados con 40 mg/día de simvastatina (n = 10.269) o placebo (n = 10.267), los perfiles de seguridad fueron comparables entre pacientes tratados con simvastatina 40 mg y pacientes tratados con placebo durante la media de 5 años del estudio. Los índices de discontinuación debido a efectos adversos fueron comparables (4,8 % en pacientes tratados con simvastatina 40 mg en comparación con 5,1 % de los pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía fue < 0,1 % en pacientes tratados con simvastatina 40 mg. Las elevadas transaminasas (> 3 x LSN, confirmado al repetir la prueba) fueron de 0,21 % (n = 21) para los pacientes tratados con simvastatina 40 mg en comparación con el 0,09 % (n = 9) de los pacientes tratados con placebo.

Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
PRESIDENTE  
FERRER ARGENTINA S.A.  
(continuadora de Wierhom Pharma S.A.)

FERRER ARGENTINA S.A.  
Farmacéutica Elisa Romio  
C. Química Técnica



4780



**Tabla 2: Reacciones adversas registradas con simvastatina**  
 muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), desconocidas (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles)

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> Raros:	Anemia.
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> Raros:	Cefalea, parestesia, mareos, neuropatía periférica.
<b>Trastornos gastrointestinales</b> Raros:	Estreñimiento, dolor abdominal, flatulencia, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, pancreatitis.
<b>Trastornos hepatobiliares</b> Raros:  Muy raros:	Hepatitis/ictericia.  Insuficiencia hepática.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Rara:	Erupción cutánea, prurito, alopecia.
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b> Raros:	Miopatía, rabdomiólisis, mialgia, calambres musculares.
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> Raros:	Astenia. En raras ocasiones se ha comunicado un síndrome de hipersensibilidad aparente que ha incluido algunas de las siguientes características: angioedema, síndromeseudolúpico, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de la velocidad de sedimentación globular, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubefacción, disnea y malestar general.
<b>Investigaciones</b> Raros:	Aumentos de las transaminasas séricas (alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, gamma glutamil tanspeptidasa), elevación de la fosfatasa alcalina; aumento de la concentración sérica de la CK.

En el perfil de seguridad del ramipril se han observado tos seca persistente y reacciones derivadas de la hipotensión. Como reacciones adversas graves se han descrito angioedema, hiperpotasemia, insuficiencia hepática o renal, pancreatitis, reacciones cutáneas severas y neutropenia/agranulocitosis.

**Tabla 3: Reacciones adversas registradas con ramipril**  
 muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), desconocidas (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles)

<b>Trastornos cardiacos</b> Poco frecuentes:	Isquemia miocárdica, incluidos angina de pecho o infarto de miocardio, taquicardia, arritmia, palpitaciones, edema periférico.
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> Poco frecuentes:  Raros:	Eosinofilia.  Disminución del recuento de leucocitario (incluyendo neutropenia o agranulocitosis), disminución del recuento de eritrocitario, disminución de hemoglobina, disminución del recuento de plaquetas.

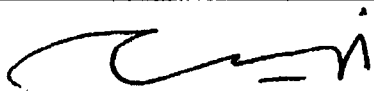
Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
 PRESIDENTE  
 FERRER ARGENTINA S.A.  
 (continuadora de Wyeth Argentina S.A.)

FERRER ARGENTINA S.A.  
  
 Farmacéutica Elisa Romío  
 Director Técnico

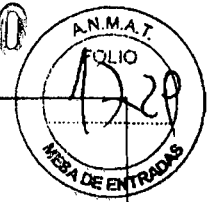


Desconocido:	Insuficiencia de la médula ósea, pancitopenia, anemia hemolítica.
--------------	---

<p><b>Trastornos del sistema nervioso</b></p> <p>Frecuentes:</p> <p>Poco frecuentes:</p> <p>Raros:</p> <p>Desconocido:</p>	<p>Cefalea, mareo.</p> <p>Vértigo, parestesias, ageusia, disgeusia.</p> <p>Temblores, trastorno del equilibrio.</p> <p>Isquemia cerebral incluidos ictus isquémico y ataque isquémico transitorio, dificultad en la destreza psicomotora, sensación de quemazón, parosmia.</p>
<p><b>Trastornos oculares</b></p> <p>Poco frecuentes:</p> <p>Raros:</p>	<p>Trastorno de la visión, incluida visión borrosa.</p> <p>Conjuntivitis.</p>
<p><b>Trastornos del laberinto y del oído</b></p> <p>Raros:</p>	<p>Disminución de la audición, acúfenos.</p>
<p><b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b></p> <p>Frecuentes:</p> <p>Poco frecuentes:</p>	<p>Tos irritativa no productiva, bronquitis, sinusitis, disnea.</p> <p>Broncoespasmo incluyendo agravamiento del asma, congestión nasal.</p>
<p><b>Trastornos gastrointestinales</b></p> <p>Frecuentes:</p> <p>Poco frecuentes:</p> <p>Raros:</p> <p>Desconocido:</p>	<p>Inflamación gastrointestinal, trastornos digestivos, molestias abdominales, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos.</p> <p>Pancreatitis (en casos muy excepcionales se ha descrito pancreatitis fatal con inhibidores de la ECA), elevación de enzimas pancreáticas, angioedema de intestino delgado, dolor abdominal superior, incluida gastritis, estreñimiento, sequedad de boca.</p> <p>Glositis.</p> <p>Estomatitis aftosa.</p>
<p><b>Trastornos renales y urinarios</b></p> <p>Poco frecuentes:</p>	<p>Alteración renal, incluidos fallo renal agudo, disminución de la diuresis, agravamiento de proteinuria preexistente, elevación de urea en sangre, elevación de creatinina en sangre.</p>
<p><b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b></p> <p>Frecuentes:</p> <p>Poco frecuentes:</p> <p>Raros: Muy raros:</p> <p>Desconocido:</p>	<p>Exantema, en particular maculopapular.</p> <p>Angioedema; muy excepcionalmente, la obstrucción de la vía aérea como consecuencia del angioedema podría tener un desenlace fatal; prurito; hiperhidrosis.</p> <p>Dermatitis exfoliativa, urticaria, onicosis.</p> <p>Reacción de fotosensibilidad Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pénfigo, empeoramiento de la psoriasis, dermatitis psoriasiforme, exantema o enantema penfigoide o liquenoide, alopecia.</p>

  
 Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
 FARMACÉUTICA S.A.  
 (continuadora de la farmacéutica S.A.)

  
 Farmacéutica Filha Romão  
 Indústria Química




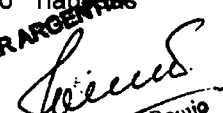
<p><b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b> Frecuentes:  Poco frecuentes:</p>	<p>Espasmos musculares, mialgia.  Artralgias.</p>
<p><b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b> Frecuentes:  Poco frecuentes:  Desconocido:</p>	<p>Elevación del potasio en sangre.  Anorexia, disminución del apetito.  Disminución del sodio en sangre.</p>
<p><b>Trastornos vasculares</b> Frecuentes:  Poco frecuentes:  Raros:  Desconocido:</p>	<p>Hipotensión, hipotensión ortostática, síncope.  Rubor facial.  Estenosis vascular, hipoperfusión, vasculitis.  Fenómeno de Raynaud.</p>
<p><b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> Frecuentes:  Poco frecuentes:  Raros:</p>	<p>Dolor torácico, fatiga.  Fiebre.  Astenia.</p>
<p><b>Trastornos del sistema inmunológico</b> Desconocido:</p>	<p>Reacciones anafilácticas o anafilactoides, elevación de anticuerpos antinucleares.</p>
<p><b>Trastornos hepatobiliares</b> Poco frecuentes:  Raros:  Desconocido:</p>	<p>Elevación de las enzimas hepáticas y/o de la bilirrubina conjugada.  Ictericia colestásica, afectación hepatocelular.  Fallo hepático agudo, hepatitis citolítica o colestásica (en casos muy excepcionales, de desenlace fatal).</p>
<p><b>Sistema reproductor y trastornos mamarios</b> Poco frecuentes:  Desconocido:</p>	<p>Impotencia eréctil pasajera, disminución de la libido.  Ginecomastia.</p>
<p><b>Trastornos psiquiátricos</b> Poco frecuentes:  Raros:  Desconocido:</p>	<p>Depresión, ansiedad, nerviosismo, intranquilidad, trastorno del sueño, incluida somnolencia.  Estado confusional.  Trastorno de la atención.</p>

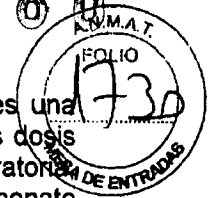
**Sobredosificación:**

Ácido acetilsalicílico:

En sobredosis crónicas de ácido acetilsalicílico, predominan los síntomas del sistema nervioso central como somnolencia, mareos, confusión o náuseas.

  
Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
PRESIDENTE  
FERRER ARGENTINA S.A.  
(continuidad de Wyeth Pharma S.A.)

**FERRER ARGENTINA S.A.**  
  
Farmacéutica Pilsa Roulo  
Director Técnico



(salicilismo). Por otro lado, la intoxicación aguda por ácido acetilsalicílico es una alteración grave del equilibrio ácido-básico. Incluso dentro del margen de las dosis terapéuticas, el aumento de la frecuencia respiratoria provoca alcalosis respiratoria que se compensa con un aumento de la excreción renal del hidrógeno carbonato para mantener el pH normal de la sangre. Con dosis tóxicas, la compensación ya no es suficiente y el pH de la sangre disminuye al igual que la concentración del hidrógeno carbonato. La pCO<sub>2</sub> del plasma puede ser normal. Aparentemente es una acidosis metabólica, aunque es una combinación de acidosis respiratoria y metabólica. Las causas son las siguientes: dificultad de la respiración por dosis tóxicas, acumulación de ácido, en parte por el descenso de la eliminación renal (ácido sulfúrico y fosfórico, además de ácido salicílico, ácido láctico, ácido acetoacético y otros), por alteración grave del metabolismo de los carbohidratos. Además, se observa un desequilibrio electrolítico y pérdidas importantes de potasio.

- Síntomas de intoxicación aguda: Además de desequilibrios ácido-básicos, desequilibrios electrolíticos (p. ej., pérdida de potasio), hipoglucemia, exantema y hemorragias gastrointestinales, también se observan síntomas como hiperventilación, tinnitus, náuseas, vómitos, alteración de la visión y la audición, cefaleas, mareos y desorientación. La intoxicación grave (superior a 400 µg/ml) puede provocar delirio, temblor, distrés respiratorio, sudoración, deshidratación, hipertermia y coma. En las intoxicaciones letales, la muerte suele deberse a insuficiencia respiratoria.

- Tratamiento de la intoxicación: El espectro de opciones terapéuticas para la intoxicación por ácido acetilsalicílico se determina por la intensidad, la etapa y los síntomas clínicos de la intoxicación. Corresponden a los procedimientos estándar para reducir la absorción de la sustancia, equilibrar la hidratación y los electrolitos y controlar la afectación de la regulación térmica y la función respiratoria. El tratamiento se centra en las maniobras que aceleran la eliminación y normalizan el equilibrio electrolítico y ácido-básico. Además de infusiones de bicarbonato sódico y cloruro de potasio, también se administran diuréticos. El pH de la orina debe ser básico para que aumente el grado de ionización del ácido acetilsalicílico y, como consecuencia, disminuya la resorción tubular. Se recomienda controlar la bioquímica sanguínea (valor del pH, pCO<sub>2</sub>, bicarbonato, potasio, etc.). Los casos graves pueden necesitar hemodiálisis.

Simvastatina:

Hasta la fecha, se han registrado unos pocos casos de sobredosis; la dosis máxima ingerida fue de 3,6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. No hay ningún tratamiento específico de la sobredosis. En tal caso, se deben adoptar medidas sintomáticas y de soporte.

Ramipril:

Los síntomas derivados de la sobredosis de inhibidores de la ECA pueden consistir en vasodilatación periférica excesiva (con hipotensión marcada, shock), bradicardia, trastornos electrolíticos e insuficiencia renal. Deberá vigilarse estrechamente al paciente y administrársele tratamiento sintomático y de mantenimiento. Como medidas se sugieren en primer lugar la desintoxicación primaria (lavado gástrico, administración de adsorbentes) y la restauración de la estabilidad hemodinámica, lo que podría incluir la administración de agonistas alfa-1 adrenérgicos o angiotensina II (angiotensinamida). El ramiprilato, metabolito activo del ramipril, se elimina con dificultad de la circulación general por hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

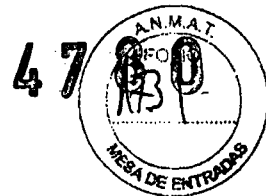
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
PRESIDENTE  
FERRER ARGENTINA S.A.  
(continuadora de Wyeth Pharma S.A.)

FERRER ARGENTINA S.A.

Farmacéutica P. y S. Romlo  
Química y Física

- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 // 4658-7777 // 0800-333-0160.  
- Hospital Fernández: (011) 4808-2655 // 4801-7767



**Presentaciones:**

Envases conteniendo 7, 14 y 28 cápsulas.

**Conservación:**

Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30 °C.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE  
LOS NIÑOS.**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°:**

**LABORATORIOS FERRER ARGENTINA S.A.**

Arizmendi 2441. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Teléfono / Fax: 4522-2574

Directora Técnica: Elisa Romio - Farmacéutica.

**Producto elaborado por:**

**FERRER INTERNACIONAL S.A.**

Buscalla 1-9 08173-Sant Cugat del Vallès (Barcelona) España

Tel.: +34 93 504.40.00 Fax: +34 93 674.20.72

Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
PRESIDENTE  
FERRER ARGENTINA S.A.  
(continuadora de Wierthom Pharma S.A.)

FERRER ARGENTINA S.A.

Farmacéutica Elisa Romio  
Directora Técnica

# PROYECTO DE RÓTULO



**TRINOMIA 100mg/ 40 mg/ 2,5 mg**  
**ÁCIDO ACETILSALICÍLICO 100 mg**  
**SIMVASTATINA 40 mg**  
**RAMIPRIL 2,5 mg**  
**CÁPSULAS DURAS**

Industria Española

Venta bajo receta

**TRINOMIA 100 mg/ 40 mg/ 2,5 mg**

**Cada cápsula dura contiene:**

Ácido acetilsalicílico	100,000 mg
Celulosa microcristalina 101	20,000 mg
Almidón glicolato sódico de tipo A	3,750 mg
Talco	9,250 mg
Opadry AMB White OY-B-28920	6,250 mg
Simvastatina	40,000 mg
Lactosa monohidrato	90,000 mg
Almidón pregelatinizado 1500	37,559 mg
Ácido ascórbico	10,000 mg
Ácido cítrico anhidro	5,000 mg
Butilhidroxianisol	0,080 mg
Celulosa microcristalina 102	23,920 mg
Sílice coloidal anhidra	1,000 mg
Estearato magnésico	2,000 mg
Opadry green 06O21881	6,000 mg
Ramipril	2,500 mg
Hipromelosa 2910	0,441 mg
Celulosa microcristalina 200	80,000 mg
Estearil fumarato sódico	0,500 mg
Opadry AMB Yellow 80W32039	4,000 mg

**Presentaciones:**

Envases conteniendo 7 cápsulas (\*).

**Conservación:**

Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30 °C.

**Lote:**

**Vencimiento:**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

**LABORATORIOS FERRER ARGENTINA S.A.**

Arizmendi 2441. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Teléfono / Fax: 4522-2574

Directora Técnica: Elisa Romio - Farmacéutica.

**Producto elaborado por:**

**FERRER INTERNACIONAL S.A.**

Buscalla 1-9 08173-Sant Cugat del Vallès (Barcelona) España

Tel.: +34 93 504.40.00 Fax: +34 93 674.20.72

(\*) Rótulo válido para los envases conteniendo 14 y 28 cápsulas.

Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
PRESIDENTE  
FERRER ARGENTINA S.A.  
(c) ... de Wierthom Pharma S.A.)

**FERRER ARGENTINA S.A.**

# PROYECTO DE RÓTULO



**TRINOMIA 100mg/ 40 mg/ 5 mg**  
**ÁCIDO ACETILSALICÍLICO 100 mg**  
**SIMVASTATINA 40 mg**  
**RAMIPRIL 5 mg**  
**CÁPSULAS DURAS**

Industria Española

Venta bajo receta

## TRINOMIA 100 mg/ 40 mg/ 5 mg

Cada cápsula dura contiene:

Ácido acetilsalicílico	100,000 mg
Celulosa microcristalina 101	20,000 mg
Almidón glicolato sódico de tipo A	3,750 mg
Talco	9,250 mg
Opadry AMB White OY-B-28920	6,250 mg
Simvastatina	40,000 mg
Lactosa monohidrato	90,000 mg
Almidón pregelatinizado 1500	39,618 mg
Ácido ascórbico	10,000 mg
Ácido cítrico anhidro	5,000 mg
Butilhidroxianisol	0,080 mg
Celulosa microcristalina 102	23,920 mg
Silice coloidal anhidra	1,000 mg
Estearato magnésico	2,000 mg
Opadry green 06O21881	6,000 mg
Ramipril	5,000 mg
Hipromelosa 2910	0,882 mg
Celulosa microcristalina 200	75,000 mg
Estearil fumarato sódico	0,500 mg
Opadry AMB Yellow 80W32656	4,000 mg

### Presentaciones:

Envases conteniendo 7 cápsulas (\*).

### Conservación:

Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30 °C.

### Lote:

### Vencimiento:

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

### LABORATORIOS FERRER ARGENTINA S.A.

Arizmendi 2441. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Teléfono / Fax: 4522-2574

Directora Técnica: Elisa Romio - Farmacéutica.

### Producto elaborado por:

### FERRER INTERNACIONAL S.A.

Buscalla 1-9 08173-Sant Cugat del Vallès (Barcelona) España

Tel.: +34 93 504.40.00 Fax: +34 93 674.20.72

(\* Rótulo válido para los envases conteniendo 14 y 28 cápsulas.

Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
PRESIDENTE  
FERRER ARGENTINA S.A.  
(continuadora de Wierhoff Pharma S.A.)

**FERRER ARGENTINA S.A.**

FARMACÉUTICA Elisa Romio  
Directora Técnica

# PROYECTO DE RÓTULO



**TRINOMIA 100mg/ 40 mg/ 10 mg**  
**ÁCIDO ACETILSALICÍLICO 100 mg**  
**SIMVASTATINA 40 mg**  
**RAMIPRIL 10 mg**  
**CÁPSULAS DURAS**

Industria Española

Venta bajo receta

**TRINOMIA 100 mg/ 40 mg/ 10 mg**

**Cada cápsula dura contiene:**

Ácido acetilsalicílico	100,000 mg
Celulosa microcristalina 101	20,000 mg
Almidón glicolato sódico de tipo A	3,750 mg
Talco	9,250 mg
Opadry AMB White OY-B-28920	6,250 mg
Simvastatina	40,000 mg
Lactosa monohidrato	90,000 mg
Almidón pregelatinizado 1500	38,736 mg
Ácido ascórbico	10,000 mg
Ácido cítrico anhidro	5,000 mg
Butilhidroxianisol	0,080 mg
Celulosa microcristalina 102	23,920 mg
Sílice coloidal anhidra	1,000 mg
Estearato magnésico	2,000 mg
Opadry green 06O21881	6,000 mg
Ramipril	10,000 mg
Hipromelosa 2910	1,764 mg
Celulosa microcristalina 200	70,000 mg
Estearil fumarato sódico	0,500 mg
Opadry AMB Yellow 80W32880	4,000 mg

**Presentaciones:**

Envases conteniendo 7 cápsulas (\*).

**Conservación:**

Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30 °C.

**Lote:**

**Vencimiento:**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**  
**Certificado N°:**

**LABORATORIOS FERRER ARGENTINA S.A.**  
Arizmendi 2441. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.  
Teléfono / Fax: 4522-2574  
Directora Técnica: Elisa Romio - Farmacéutica.

**Producto elaborado por:**

**FERRER INTERNACIONAL S.A.**

Buscailia 1-9 08173-Sant Cugat del Vallès (Barcelona) España  
Tel.: +34 93 504.40.00 Fax: +34 93 674.20.72

(\* Rótulo válido para los envases conteniendo 14 y 28 cápsulas.

  
Dr. JOSÉ CARLOS ARCAGNI  
PRESIDENTE  
FERRER ARGENTINA S.A.  
(continuadora de Wierthm Pharma S.A.)

**FERRER ARGENTINA S.A.**

  
Farmacéutica Elisa Romio  
Directora Técnica