



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-4121-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 17 de Mayo de 2019

Referencia: 1-0047-2001-000379-16-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000379-16-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones FERRER ARGENTINA SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

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 competentes del INAME.

Que la Dirección General 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.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL 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 TRICARDIOL y nombre/s genérico/s RAMIPRIL - ATORVASTATINA/CALCICA TRIHIDRATO - ACIDO ACETILSALICILICO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma FERRER ARGENTINA SA .

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 15/12/2016 11:30:07, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 15/12/2016 11:30:07, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 18/01/2019 11:43:02, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 18/01/2019 11:43:02, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 18/01/2019 11:43:02, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 15/12/2016 11:30:07, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 15/12/2016 11:30:07, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF - 15/12/2016 11:30:07.

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000379-16-0

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.05.17 14:32:34 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUII 30715117564
Date: 2019.05.17 14:32:41 -0300'

TRICARDIOL

Ácido Acetilsalicílico 100 mg / Atorvastatina 20 mg / Ramipril 2,5 mg
Ácido Acetilsalicílico 100 mg / Atorvastatina 20 mg / Ramipril 5 mg
Ácido Acetilsalicílico 100 mg / Atorvastatina 20 mg / Ramipril 10 mg
Cápsulas duras

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TRICARDIOL

Ácido Acetilsalicílico 100 mg / Atorvastatina 20 mg / Ramipril 2,5 mg

Ácido Acetilsalicílico 100 mg / Atorvastatina 20 mg / Ramipril 5 mg

Ácido Acetilsalicílico 100 mg / Atorvastatina 20 mg / Ramipril 10 mg

Cápsulas duras

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver Sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es TRICARDIOL y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar TRICARDIOL
3. Cómo tomar TRICARDIOL
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TRICARDIOL
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es TRICARDIOL y para qué se utiliza:

Las cápsulas de TRICARDIOL contienen tres sustancias: ácido Acetilsalicílico, Atorvastatina y Ramipril.

- El ácido Acetilsalicílico pertenece a un grupo de sustancias denominadas antiagregantes plaquetarios, que ayudan a impedir que las células sanguíneas se adhieran unas a otras y formen un coágulo.

- La Atorvastatina pertenece a un grupo de sustancias denominadas estatinas, que son medicamentos que regulan los lípidos (grasas) y se utilizan para disminuir la cantidad de colesterol y triglicéridos en la sangre, cuando no se consigue mediante una dieta pobre en grasas y los necesarios cambios en el estilo de vida del paciente. Si usted tiene un aumento del riesgo de sufrir enfermedades del corazón, también puede utilizarse la Atorvastatina para reducir dicho riesgo, incluso cuando sus niveles de colesterol son normales. Durante el tratamiento deberá seguir una dieta estándar baja en colesterol.

- El Ramipril pertenece a un grupo de sustancias denominadas inhibidores de la ECA (enzima de conversión de la angiotensina) que actúan disminuyendo la producción de sustancias en el organismo que podrían aumentar la presión arterial; hace que los vasos sanguíneos se relajen y aumenten de diámetro, por lo que al corazón le resulta más fácil bombear la sangre a todo el cuerpo.

TRICARDIOL se utiliza como tratamiento de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con las tres sustancias (ácido Acetilsalicílico, Atorvastatina y Ramipril) tomadas al mismo tiempo a dosis equivalentes, para reducir el riesgo de sufrir un accidente cardiovascular, cuando el paciente ya ha sufrido un acontecimiento cardiovascular previo.

2. Que necesita saber antes de empezar a tomar TRICARDIOL:

No tome TRICARDIOL:

- Si es alérgico al Ácido acetilsalicílico, a otros salicilatos o a la tartrazina (sustancia colorante). Los signos de una reacción alérgica son, entre otros, erupción, problemas para tragar o respirar, hinchazón de los labios, la cara, la garganta o la lengua.
- Si es alérgico al Ramipril o a otro medicamento inhibidor de la ECA.
- Si es alérgico a la Atorvastatina, a otros compuestos similares utilizados para reducir los lípidos en sangre o a cualquiera de los demás componentes del medicamento (incluidos en la Sección 6).
- Si es alérgico a la soja o los cacahuetes.
- Si ha sufrido anteriormente ataques de asma u otras reacciones de hipersensibilidad a determinados medicamentos para tratar el dolor, la fiebre o la inflamación (salicilatos u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos).
- Si tiene úlcera péptica recurrente activa o antecedentes y/o hemorragia gástrica/intestinal, u otras clases de hemorragias como hemorragias cerebrovasculares.
- Si tiene un alto riesgo de sufrir hemorragias (hemofilia).
- Si sufre una enfermedad del corazón que no esté suficientemente controlada (insuficiencia cardíaca grave).
- Si toma 15 mg o más de metotrexato a la semana.
- Si tiene diabetes o insuficiencia renal y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene aliskirén.
- Si tiene pólipos nasales (nódulos inflamados dentro de la nariz) asociados al asma.
- Si tiene una enfermedad grave del hígado o los riñones.
- Si en los análisis de sangre se han obtenido resultados anómalos no explicados para la función hepática.
- Si es usted una mujer en edad fértil y no utiliza un método anticonceptivo fiable.
- Si está usted embarazada o intentando quedarse embarazada.
- Si está en periodo de lactancia.
- Si está tomando:
 - Inhibidores de las proteasas del VIH, como Tipranavir o Ritonavir (medicamentos utilizados para tratar el VIH).
 - Ciclosporina (un medicamento utilizado con frecuencia en pacientes sometidos a trasplante de órganos).
- Si ha sufrido alguna vez una reacción alérgica grave denominada «angioedema». Sus síntomas son: picor, urticaria, marcas rojas en las manos, los pies y la garganta, hinchazón de la garganta y la lengua, hinchazón alrededor de los ojos y labios, dificultad para respirar y tragar.
- Si se está sometiendo a diálisis o cualquier otro tipo de procedimiento de filtrado sanguíneo. Según el aparato utilizado, TRICARDIOL puede no ser adecuado para usted.
- Si padece problemas renales que impliquen una reducción del aporte de sangre a los riñones (estenosis arterial renal).
- Si tiene la presión arterial anormalmente baja o inestable. Su médico deberá realizar la consiguiente evaluación.
- Si el paciente tiene menos de 18 años de edad. En niños menores de 16 años con fiebre, gripe o varicela, existe el riesgo de síndrome de Reye.

Advertencias y precauciones:

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar TRICARDIOL:

- Si es alérgico a otros medicamentos para el dolor o medicamentos antiinflamatorios, a otros medicamentos para la fiebre o el reumatismo distintos del Ácido Acetilsalicílico o a otras sustancias que provocan alergias.
- Si sufre algún otro tipo de alergia (por ejemplo, reacciones cutáneas, picores, urticaria).
- Si padece asma bronquial, fiebre del heno, inflamación de la mucosa nasal o enfermedades pulmonares crónicas.
- Antes de una operación quirúrgica o de pequeñas intervenciones, como extracciones de dientes, ya que puede haber una mayor tendencia a las hemorragias. Puede que deba dejar de tomar TRICARDIOL durante un corto espacio de tiempo.
- Si ha tenido úlceras o hemorragias intestinales o estomacales en el pasado.
- Si está recibiendo un tratamiento simultáneo con medicamentos para prevenir la formación de coágulos sanguíneos, medicamentos contra el dolor, la fiebre o la inflamación (distintos de los antiinflamatorios no esteroideos como el Ibuprofeno), corticosteroides (para tratar la alergia o la inflamación) o antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (ISRS)
- Si tiene problemas de corazón, hígado o riñones, TRICARDIOL puede no ser adecuado para usted.
- Si tiene déficit de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- Si corre riesgo de padecer gota, ya que el Ácido Acetilsalicílico puede reducir la excreción de ácido úrico. En determinadas circunstancias, esto podría provocar un ataque de gota.
- Su médico le realizará un análisis de sangre antes de que comience a tomar TRICARDIOL y, después, a intervalos regulares durante el tratamiento. Así podrá comprobar el buen funcionamiento de su hígado.
- Si bebe grandes cantidades de alcohol.
- Si sufre una insuficiencia respiratoria grave.
- Si ha perdido una gran cantidad de sales o líquidos del cuerpo (por vómitos, diarrea, sudoración mayor de la habitual, dieta con bajo contenido en sal, toma de diuréticos durante un largo periodo de tiempo o tratamiento de diálisis).
- Si va a realizar un tratamiento para reducir las reacciones alérgicas frente a las picaduras de abeja o avispa (desensibilización).
- Si tiene niveles elevados de potasio en la sangre (detectados en los análisis de sangre).
- Si padece una enfermedad vascular del colágeno, como esclerodermia o lupus eritematoso sistémico.
- Si usted está tomando o ha tomado en los últimos 7 días un medicamento que contenga ácido fusídico, (utilizado para el tratamiento de la infección bacteriana) por vía oral o por inyección. La combinación de ácido fusídico y TRICARDIOL puede producir problemas musculares graves (rabdomiólisis).
- Si está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión): Un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA) (también conocidos como "sartanes" - por ejemplo, Valsartán, Telmisartán, Irbesartán), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes.
- Si está tomando Aliskiren
- Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (por ejemplo, potasio), a intervalos regulares. Ver también la información bajo el encabezado "No tome TRICARDIOL".

Póngase inmediatamente en contacto con su médico si experimenta dolor, sensibilidad o debilidad musculares de origen desconocido. Esto se debe a que, en raras ocasiones, los trastornos musculares pueden ser graves, como una destrucción del músculo que causa daños renales; en casos muy raros se ha producido la muerte del paciente.

Informe también a su médico o farmacéutico si presenta debilidad muscular constante. Podrían ser necesarias pruebas y medicamentos adicionales para diagnosticar y tratar este problema.

El riesgo de destrucción muscular es mayor en determinados pacientes. Consulte a su médico si usted se encuentra en alguno de los siguientes casos:

- Tiene problemas renales.
- Tiene problemas de tiroides.
- Ha sufrido alguna vez problemas musculares durante el tratamiento con otros medicamentos para reducir los lípidos (p. ej., otros medicamentos del grupo de las estatinas o fibratos).
- Usted o algún pariente cercano sufren trastornos musculares hereditarios.
- Consume grandes cantidades de alcohol.
- Tiene más de 70 años.

Si es así, su médico le pedirá que se haga un análisis de sangre antes y, posiblemente, durante el tratamiento, para valorar el riesgo de que pueda usted sufrir efectos adversos de tipo muscular.

Se conoce que el riesgo de efectos adversos de tipo muscular, p. ej. Rabdomiolisis, se incrementa cuando ciertos medicamentos se toman al mismo tiempo (ver Sección "Toma de TRICARDIOL con otros medicamentos").

Mientras esté tomando este medicamento, su médico le someterá a controles estrictos en caso de que sea usted diabético o corra el riesgo de desarrollar diabetes. Corre el riesgo de desarrollar diabetes si tiene niveles elevados de azúcares y grasas en sangre, sobrepeso e hipertensión arterial.

Por lo general, se recomienda corregir la deshidratación, la hipovolemia o la reducción de sales minerales antes de iniciar el tratamiento (en pacientes con insuficiencia cardíaca, sin embargo, tal corrección debe valorarse cuidadosamente frente al riesgo de sobrecarga de volumen).

Toma de TRICARDIOL con otros medicamentos:

Consulte a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que TRICARDIOL puede afectar a la forma en que actúan otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar a la forma en que actúa TRICARDIOL.

TRICARDIOL contiene Ácido Acetilsalicílico, una sustancia que puede afectar a la forma en que actúan otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar a la forma en que actúa el Ácido Acetilsalicílico. Consulte a su médico si está tomando alguno de los medicamentos siguientes, los cuales podrían aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos:

- Anticoagulantes (por ejemplo, Cumarina y Heparina) y medicamentos para disolver los coágulos sanguíneos, ya que pueden aumentar el riesgo de hemorragia. Preste

mucha atención a los signos de sangrados internos y externos (por ejemplo, hematomas) antes de comenzar el tratamiento con estos medicamentos.

- Otros inhibidores de la agregación plaquetaria (medicamentos que inhiben la cohesión o el aglutinamiento de las plaquetas sanguíneas) como Ticlopidina y Clopidogrel, ya que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.
- Medicamentos que contienen cortisona o sustancias equivalentes a la cortisona, como la Prednisolona (a excepción de los productos que se aplican sobre la piel o el tratamiento con cortisona para la enfermedad de Addison) ya que aumentan el riesgo de sufrir efectos adversos en el tubo digestivo.
- Otros medicamentos para el dolor o la inflamación (analgésicos no esteroideos como Ibuprofeno o Indometacina) y para el reumatismo, ya que aumentan en general el riesgo de hemorragias y úlceras gastrointestinales.
- Medicamentos para reducir el nivel de glucosa sanguínea (antidiabéticos) ya que pueden causar bajos niveles de glucosa en sangre.
- Digoxina (medicamento para fortalecer el corazón).
- Metotrexato (tratamiento del cáncer y determinadas enfermedades reumáticas).
- Ácido Valproico para el tratamiento de las convulsiones (epilepsia).
- Inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (para el tratamiento de la depresión) ya que pueden aumentar el riesgo de hemorragia en el tubo digestivo.
- Ciclosporina (un medicamento utilizado con frecuencia en pacientes sometidos a trasplante de órganos).
- Vancomicina (un antibiótico) ya que puede causar problemas de audición.

Consulte a su médico si está tomando alguno de los medicamentos siguientes, que pueden hacer que el Ácido Acetilsalicílico sea menos eficaz:

- Medicamentos que actúan aumentando la excreción de orina (diuréticos; antagonistas de la aldosterona, como Espironolactona y Canrenoato; diuréticos de asa, como Furosemida).
- Medicamentos que potencian la excreción de ácido úrico (como Probenecid y Benzbromarona)
- Ibuprofeno: puede reducir el efecto antiagregante del Ácido Acetilsalicílico.

Consulte a su médico si está tomando alguno de los medicamentos siguientes. Pueden verse afectados por el Ácido Acetilsalicílico:

- Ibuprofeno: el Ácido Acetilsalicílico puede reducir el efecto del Ibuprofeno.
- Interferón α : el Ácido Acetilsalicílico puede reducir el efecto del interferón α .
- Medicamentos para tratar los síndromes maníaco-depresivos (litio).
- Antiácidos (para tratar la indigestión).
- Barbitúricos (para tratar los trastornos convulsivos).
- Zidovudina (para el tratamiento del VIH).
- Fenitoína (para tratar la epilepsia).
- El Ácido Acetilsalicílico puede alterar los resultados de los análisis de sangre y orina.

TRICARDIOL contiene Atorvastatina, una sustancia que puede afectar a la forma en que actúan otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar a la forma en que actúa TRICARDIOL. Por otra parte, podría aumentar el riesgo de efectos secundarios o su intensidad, incluyendo el grave trastorno de pérdida muscular descrito en la sección previa «Advertencias y precauciones»).

Consulte a su médico si está tomando alguno de los medicamentos siguientes:

- Ciclosporina (un medicamento utilizado con frecuencia en pacientes sometidos a trasplante de órganos).

- Ciertos antibióticos o antifúngicos, como Eritromicina, Claritromicina, Telitromicina, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Fluconazol, Posaconazol, Rifampicina y Ácido Fusídico.
- Si tiene que tomar ácido Fusídico oral para tratar una infección bacteriana tendrá que dejar de usar este medicamento. Su médico le indicará cuando podrá reiniciar el tratamiento con TRICARDIOL. El uso de TRICARDIOL con ácido Fusídico puede producir debilidad muscular, sensibilidad o dolor (rabdomiolisis). Para mayor información sobre rabdomiolisis ver sección 4.
- Medicamentos para tratar el VIH, como Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir, Saquinavir, Efavirenz, la combinación de Tipranavir/Ritonavir, etc.
- Otros medicamentos para regular los niveles de lípidos, como Gemfibrozilo, otros fibratos o colestipol.
- Algunos medicamentos utilizados para el tratamiento de la hepatitis C, p. ej. Teleprevir.
- Algunos antagonistas de los canales de calcio utilizados para tratar la angina de pecho o la hipertensión, como Amlodipina, Diltiazem; medicamentos para regular el ritmo cardíaco, como Digoxina, Verapamilo o Amiodarona.
- Otros medicamentos de los que se conoce su interacción con Atorvastatina son Ezetimibe (que reduce el colesterol), Warfarina (para reducir los coágulos sanguíneos), anticonceptivos orales, Estiripentol (un anticonvulsivante para tratar la epilepsia), Fenazona (un analgésico), Cimetidina (un antagonista de los receptores H₂), Colquicina (utilizada para el tratamiento de la gota) y antiácidos (productos para tratar la indigestión que contienen aluminio o magnesio).
- Medicamentos que no necesitan receta médica: Hipérico o hierba de San Juan

TRICARDIOL contiene Ramipril, una sustancia que puede afectar a la forma en que actúan otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar a la forma en que actúa el Ramipril. Consulte a su médico si está tomando alguno de los medicamentos siguientes, los cuales podrían aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos:

- Medicamentos para el cáncer (quimioterapia).
- Medicamentos para impedir el rechazo del órgano después del trasplante, como Ciclosporina.
- Diuréticos como Furosemida.
- Medicamentos que pueden aumentar el nivel de potasio en la sangre, como Espironolactona, Triamtereno, Amilorida, sales de potasio y heparina (para prevenir los coágulos).
- Medicamentos esteroideos para la inflamación, como Prednisolona.
- Alopurinol (para disminuir la cantidad de ácido úrico en la sangre).
- Procainamida (para problemas del ritmo cardíaco).

Consulte a su médico si está tomando alguno de los medicamentos siguientes, que pueden hacer que el Ramipril sea menos eficaz:

- Medicamentos para tratar la hipotensión, el shock, la insuficiencia cardíaca, el asma o las alergias, como efedrina, noradrenalina o adrenalina. Su médico deberá comprobar su presión arterial.

Consulte a su médico si está tomando alguno de los medicamentos siguientes. Pueden verse afectados por el Ramipril:

- Medicamentos para la diabetes, como medicamentos orales para bajar la glucosa e insulina. Ramipril puede bajar sus niveles de azúcar en sangre. Controle estrechamente sus niveles de azúcar en sangre cuando tome TRICARDIOL.
- Litio (para problemas de salud mental). El Ramipril puede aumentar los niveles de litio en la sangre. Su médico deberá controlar estrechamente sus niveles de litio en la sangre.

Puede que su médico deba modificar su dosis y/o tomar otras precauciones:

- Si está tomando un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA) o aliskirén (ver también la información bajo los encabezados "No tome TRICARDIOL" y "Advertencias y precauciones").

Si usted se encuentra en cualquiera de los casos anteriores (o no está seguro), consulte a su médico antes de tomar TRICARDIOL.

Toma de TRICARDIOL con alimentos, bebidas y alcohol:

El alcohol aumenta el riesgo de hemorragias y úlceras de estómago e intestino. Además, el alcohol puede tener efectos aditivos con los medicamentos utilizados para reducir la presión arterial. Por tanto, no se recomienda beber alcohol mientras se esté tomando TRICARDIOL.

El zumo de pomelo contiene uno o más compuestos que alteran la forma en que el organismo utiliza los medicamentos, incluyendo TRICARDIOL. Debe evitarse el consumo de zumo de pomelo.

TRICARDIOL debe tomarse preferentemente después de una comida.

Embarazo, lactancia y fertilidad:

No debe tomar TRICARDIOL si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Si se queda embarazada mientras está tomando TRICARDIOL, deje de tomarlo inmediatamente y póngase en contacto con su médico. Antes de un embarazo planificado, deberá cambiarse a un tratamiento alternativo adecuado.

No debe tomar TRICARDIOL si está en periodo de lactancia.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

Pida consejo a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas:

Puede sentirse mareado mientras esté tomando TRICARDIOL. Esto es más probable que ocurra al cambiar de otros medicamentos a TRICARDIOL o al tomar una dosis superior. Si es así, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

TRICARDIOL contiene lactosa y lecitina de soja:

TRICARDIOL contiene un azúcar llamado lactosa. Si usted padece intolerancia a algunos azúcares, póngase en contacto con su médico antes de tomar este medicamento.

TRICARDIOL contiene aceite de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja.

3. Cómo tomar TRICARDIOL:

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

Toma de este medicamento:

- Tome este medicamento por vía oral, después una comida.
- Trague las cápsulas enteras acompañadas de líquido.
- No abra, triture ni mastique las cápsulas.

Qué cantidad tomar:

La dosis habitual es de una cápsula una vez al día.

Será su médico quien determine la dosis adecuada para usted, en función de su estado de salud, su tratamiento actual y sus riesgos personales.

Si toma más TRICARDIOL de lo que debe:

Los mareos y zumbidos en los oídos, especialmente en pacientes de edad avanzada, pueden ser síntomas de una intoxicación grave.

Llame al médico o acuda sin pérdida de tiempo a los servicios de urgencia del hospital más cercano. No acuda conduciendo al hospital; pida a alguien que le lleve o llame a una ambulancia. Lleve consigo el envase del medicamento. Con ello el médico que le atienda sabrá lo que ha tomado.

Ante una sobredosis accidental vaya centro de salud más cercano y consulte a un médico o llame por teléfono a un centro de intoxicaciones, indicando el medicamento y la cantidad ingerida:

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Niños Pedro Elizalde: (011) 4300-2115.

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-3330-160

Si olvidó tomar TRICARDIOL:

- Si ha olvidado una dosis, ingiera su dosis normal con la siguiente toma.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con TRICARDIOL:

No interrumpa el tratamiento con TRICARDIOL hasta haber hablado con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos:

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

La evaluación de los efectos adversos se basa en la siguiente tabla de frecuencias:

Muy frecuentes:	Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
Frecuentes:	Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
Poco frecuentes:	Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
Raros:	Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas
Muy raros:	Pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas
Frecuencia no conocida:	No puede estimarse a partir de los datos disponibles

Deje de tomar TRICARDIOL y acuda inmediatamente al médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves (podría necesitar tratamiento médico urgente):

- En muy raras ocasiones, se han comunicado heces alquitranadas o vómitos de sangre (signos de una hemorragia estomacal grave).
- En raras ocasiones, se han comunicado reacciones alérgicas de la piel, las vías respiratorias, el tubo digestivo y el sistema cardiovascular, sobre todo en pacientes asmáticos. Pueden producirse los siguientes síntomas: presión arterial baja, dificultad para respirar, rinitis, congestión nasal, choque alérgico, hinchazón de la cara, la lengua y la laringe (edema de Quincke).
- En raras o muy raras ocasiones, se han comunicado hemorragias graves, como la hemorragia cerebral, que pueden poner en peligro la vida, especialmente en pacientes con presión arterial no controlada y/o tratamiento concomitante con anticoagulantes (medicamentos que inhiben la coagulación de la sangre).
- Dolor, sensibilidad, debilidad o calambres en los músculos. En raras ocasiones, estos problemas musculares pueden ser graves, como la destrucción del músculo que causa daños renales; en casos muy raros se ha producido la muerte del paciente.
- En raras ocasiones, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad (alérgicas), como: Hinchazón de la cara, la lengua y la garganta, con la consiguiente dificultad para respirar o tragar, así como picor y erupciones cutáneas.
- Enfermedad grave con descamación e inflamación intensas de la piel, ampollas en la piel, la boca, los ojos y los genitales y fiebre. Erupción cutánea con manchas rosadas o rojizas, especialmente en las palmas de las manos o las plantas de los pies, que pueden transformarse en ampollas.
- En raras ocasiones, se ha comunicado inflamación del hígado con coloración amarillenta de la piel y los ojos, picor, orina oscura o heces blanquecinas e insuficiencia hepática (muy rara).
- En raras ocasiones, se ha comunicado inflamación del páncreas, a menudo con dolor abdominal intenso.

Póngase inmediatamente en contacto con su médico si experimenta:

- Aceleración del ritmo cardíaco, latidos cardíacos desiguales o violentos (palpitaciones), dolor u opresión en el tórax, o problemas más graves, como un infarto de miocardio o un ictus.
- Sensación de ahogo o tos. Podrían ser síntomas de problemas pulmonares.
- Aparición de hematomas con más facilidad de lo habitual, sangrado durante más tiempo de lo normal, cualquier signo de sangrado (por ejemplo, de las encías), puntos o manchas púrpura en la piel o sufrir infecciones con más facilidad de lo habitual, dolor de garganta y fiebre, sensación de cansancio, debilidad, mareos o palidez. Pueden ser síntomas de problemas de la sangre o la médula ósea.
- Intenso dolor de estómago que puede extenderse hacia la espalda. Puede ser un síntoma de pancreatitis (inflamación del páncreas).
- Fiebre, escalofríos, cansancio, pérdida de apetito, dolor de estómago, náuseas, color amarillento de la piel o los ojos (ictericia). Pueden ser síntomas de problemas de hígado, como hepatitis (inflamación) o daño hepático.

Efectos adversos del Ácido Acetilsalicílico, la Atorvastatina o el Ramipril solos:

Consulte a su médico si cualquiera de los síntomas siguientes se agrava o dura más de unos días:

Ácido Acetilsalicílico

Muy frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Molestias gastrointestinales como ardor de estómago, náuseas, vómitos, dolor de estómago y diarrea.
- Sangrado gastrointestinal poco importante (microhemorragia).

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

- Hemorragia y úlceras gastrointestinales.
- Tras la administración de TRICARDIOL a largo plazo, puede producirse anemia ferropénica por hemorragias gastrointestinales ocultas desde el tracto gastrointestinal.
- Pueden producirse úlceras gastrointestinales, pero muy raramente perforan el recubrimiento.
- Inflamación gastrointestinal.
- Reacciones cutáneas.

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

- También pueden producirse hemorragias nasales, de las encías, de la piel, de las vías urinarias o de los órganos reproductivos, con una prolongación del tiempo de sangrado. Este efecto puede continuar de 4 a 8 días después del tratamiento.

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

- Aumento de los valores en la pruebas de función hepática.
- Trastornos de la función renal.
- Reducción de la glucosa sanguínea (hipoglucemia).
- En dosis bajas, el ácido Acetilsalicílico reduce la excreción de ácido úrico. En pacientes de riesgo, esto podría provocar un ataque de gota en determinadas circunstancias.
- Erupciones cutáneas con fiebre, que afectan también a las mucosas (eritema multiforme).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Dolor de cabeza, mareos, confusión mental, trastornos de la audición o zumbidos en los oídos (acúfenos), especialmente en los pacientes de edad avanzada pueden ser síntomas de una sobredosis (ver la sección «Si toma más TRICARDIOL de lo que debe»).

Atorvastatina

Los posibles efectos secundarios de algunas estatinas:

- Dificultades sexuales.
- Depresión.
- Problemas respiratorios como tos persistente y / o dificultad para respirar o fiebre.
- Diabetes: Es más probable que se produzca si usted tiene niveles elevados de azúcares y grasas en la sangre, tiene sobrepeso y tiene la presión arterial elevada. Su médico le hará un seguimiento mientras esté tomando este medicamento.

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

- Inflamación de las cavidades nasales, dolor de garganta, hemorragias nasales.
- Reacciones alérgicas.
- Aumento de los niveles de azúcar en sangre (si usted tiene diabetes, haga un cuidadoso seguimiento de sus niveles sanguíneos de azúcar), aumento del nivel de creatin cinasa en sangre.
- Dolor de cabeza.
- Náuseas, estreñimiento, flatulencia, indigestión, diarrea.
- Dolor articular, dolor muscular y dolor de espalda.
- Resultados de los análisis de sangre indicativos de una función hepática anómala.

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

- Anorexia (pérdida de apetito), aumento de peso, disminución de los niveles de azúcar en sangre (si usted tiene diabetes, haga un cuidadoso seguimiento de sus niveles sanguíneos de azúcar).
- Pesadillas, insomnio.
- Mareos, entumecimiento o cosquilleo en los dedos de manos y pies, disminución de la sensación dolorosa o táctil, cambios en el sentido del gusto, pérdida de memoria.
- Visión borrosa.
- Zumbidos en los oídos y/o en la cabeza.
- Vómitos, eructos, dolor abdominal superior e inferior, pancreatitis (inflamación del páncreas que provoca dolor de estómago).
- Hepatitis (inflamación del hígado).
- Erupción y picor cutáneos, urticaria, pérdida de pelo.
- Dolor en el cuello, fatiga muscular.
- Cansancio, sensación de malestar, debilidad, dolor torácico, hinchazón, sobre todo de los tobillos (edema), aumento de la temperatura corporal.
- Presencia de leucocitos en la orina.

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

- Alteraciones de la visión.
- Entumecimiento o cosquilleo en los dedos de las manos y los pies.
- Hemorragias o hematomas inesperados.
- Colestasis (color amarillento de la piel y el blanco de los ojos).
- Lesiones en los tendones.

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

- Reacción alérgica, cuyos síntomas son, entre otros, sibilancias súbitas y dolor u opresión en el tórax, hinchazón de los párpados, la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta, dificultad para respirar y colapso.
- Pérdida de agudeza auditiva.
- Ginecomastia (aumento del tamaño de las mamas en hombres y mujeres).
- Problemas hepáticos graves.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Debilidad muscular constante.

Ramipril

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

- Dolor de cabeza y sensación de cansancio.
- Sensación de mareo. Esto es más probable que ocurra al comenzar el tratamiento con TRICARDIOL o al comenzar a tomar una dosis alta.
- Desvanecimientos, hipotensión (presión arterial anormalmente baja), especialmente al ponerse de pie o sentarse rápidamente.
- Tos seca, inflamación de los senos nasales (sinusitis) o bronquitis, sensación de ahogo.
- Dolor estomacal o intestinal, diarrea, indigestión, ganas de vomitar.
- Erupción cutánea con o sin abultamientos.
- Dolor torácico.
- Calambres o dolores musculares.
- Niveles de potasio en sangre más altos de lo normal.

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

- Problemas de equilibrio (vértigo).
- Picores y sensaciones anómalas en la piel, como entumecimiento, cosquilleo, pinchazos, quemazón o adormecimiento (parestesia).
- Pérdida o cambios en el sentido del gusto.
- Problemas de sueño.
- Sensación de depresión, ansiedad, nerviosismo mayor del habitual o inquietud.
- Congestión nasal, dificultad para respirar o empeoramiento del asma.
- Angioedema intestinal (un tipo de inflamación del intestino) que se manifiesta con síntomas como dolor abdominal, vómitos y diarrea.
- Ardor de estómago, estreñimiento o sequedad de boca.
- Aumento de la frecuencia urinaria.
- Aumento de la sudoración.
- Pérdida o disminución del apetito (anorexia).
- Aceleración del ritmo cardíaco o latidos irregulares.
- Hinchazón de brazos y piernas. Esto puede ser un síntoma de que el organismo está reteniendo más líquidos de lo normal.
- Rubefacción.
- Visión borrosa.
- Dolor en las articulaciones.
- Fiebre.
- Impotencia sexual en el hombre, reducción del deseo sexual tanto en el hombre como en la mujer.
- Aumento del número de cierto tipo de leucocitos en sangre (eosinofilia).
- Cambios en el funcionamiento del hígado, el páncreas o los riñones, detectados en los análisis de sangre.

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

- Sensación de inestabilidad o confusión.
- Lengua roja e hinchada.
- Descamación intensa de la piel, picor, erupción cutánea.
- Problemas en las uñas (por ejemplo, caída o separación entre la uña y su lecho).
- Erupción cutánea o hematomas.
- Manchas en la piel y extremidades frías.
- Lagrimeo, enrojecimiento, picor o hinchazón de los ojos.
- Trastornos de la audición y zumbidos en los oídos.
- Sensación de debilidad.

- Disminución del número de eritrocitos, leucocitos o plaquetas, o de la cantidad de hemoglobina.

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

- Mayor sensibilidad al sol de lo habitual.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Trastornos de la atención.
- Hinchazón de la boca.
- Recuento de células sanguíneas demasiado bajo.
- Niveles de sodio en sangre más bajos de lo normal.
- Cambio de color en los dedos de las manos y los pies provocado por el frío, con posterior cosquilleo o sensación dolorosa al calentarlos (fenómeno de Raynaud).
- Aumento del tamaño de las mamas en el hombre.
- Reacciones lentas o alteradas.
- Sensación de quemazón.
- Cambios en el sentido del olfato.
- Pérdida de cabello

Efectos adversos de TRICARDIOL (Ácido Acetilsalicílico, Atorvastatina o Ramipril en combinación):

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Molestias gastrointestinales como ardor de estómago, náuseas, vómitos, dolor de estómago y diarrea.
- Sangrado gastrointestinal poco importante (micro hemorragia).

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

- Inflamación de las cavidades nasales, dolor de garganta, hemorragias nasales.
- Tos seca, inflamación de los senos nasales (sinusitis) o bronquitis, sensación de ahogo.
- Dolor torácico.
- Estreñimiento, flatulencia, indigestión.
- Dolor estomacal o intestinal, ganas de vomitar.
- Dolor de cabeza y sensación de cansancio.
- Sensación de mareo. Esto es más probable que ocurra al comenzar el tratamiento con TRICARDIOL o al comenzar a tomar una dosis alta.
- Desvanecimientos, hipotensión (presión arterial anormalmente baja), especialmente al ponerse de pie o sentarse rápidamente.
- Reacciones alérgicas.
- Erupción cutánea con o sin abultamientos.
- Calambres o dolores musculares.
- Dolor articular y dolor de espalda.
- Resultados de los análisis de sangre indicativos de una función hepática anómala.
- Aumento de los niveles de azúcar en sangre (si usted tiene diabetes, haga un cuidadoso seguimiento de sus niveles sanguíneos de azúcar), aumento del nivel de creatin cinasa en sangre.
- Niveles de potasio en sangre más altos de lo normal.

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

- Hemorragias y úlceras gastrointestinales pero muy raramente perforan el recubrimiento.

- Inflamación gastrointestinal.
- Anorexia (pérdida de apetito), aumento de peso, disminución de los niveles de azúcar en sangre (si usted tiene diabetes, haga un cuidadoso seguimiento de sus niveles sanguíneos de azúcar).
- Eructos, dolor abdominal superior e inferior, pancreatitis (inflamación del páncreas que provoca dolor de estómago).
- Angioedema intestinal (un tipo de inflamación del intestino) que se manifiesta con síntomas como dolor abdominal, vómitos y diarrea.
- Tras la administración de TRICARDIOL a largo plazo, puede producirse anemia ferropénica por hemorragias gastrointestinales ocultas desde el tracto gastrointestinal.
- Reacciones cutáneas.
- Erupción y picor cutáneos, urticaria, pérdida de pelo.
- Pesadillas, insomnio.
- Problemas de sueño.
- Mareos, entumecimiento o cosquilleo en los dedos de manos y pies, disminución de la sensación dolorosa o táctil, cambios en el sentido del gusto, pérdida de memoria.
- Problemas de equilibrio (vértigo).
- Visión borrosa.
- Zumbidos en los oídos y/o en la cabeza.
- Pérdida o cambios en el sentido del gusto.
- Picores y sensaciones anómalas en la piel, como entumecimiento, cosquilleo, pinchazos, quemazón o adormecimiento (parestesia).
- Sensación de depresión, ansiedad, nerviosismo mayor del habitual o inquietud.
- Hepatitis (inflamación del hígado).
- Dolor en el cuello, fatiga muscular.
- Cansancio, sensación de malestar, debilidad, dolor torácico, hinchazón, sobre todo de los tobillos (edema), aumento de la temperatura corporal.
- Congestión nasal, dificultad para respirar o empeoramiento del asma.
- Sequedad de boca.
- Aumento de la sudoración.
- Aumento de la frecuencia urinaria.
- Hinchazón de brazos y piernas. Esto puede ser un síntoma de que el organismo está reteniendo más líquidos de lo normal.
- Rubefacción.
- Fiebre.
- Aceleración del ritmo cardíaco o latidos irregulares.
- Impotencia sexual en el hombre, reducción del deseo sexual tanto en el hombre como en la mujer.
- Presencia de leucocitos en la orina.
- Aumento del número de cierto tipo de leucocitos en sangre (eosinofilia).
- Cambios en el funcionamiento del hígado, el páncreas o los riñones, detectados en los análisis de sangre.

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

- También pueden producirse hemorragias nasales, de las encías, de la piel, de las vías urinarias o de los órganos reproductivos, con una prolongación del tiempo de sangrado. Este efecto puede continuar de 4 a 8 días después del tratamiento.

Raros (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Entumecimiento o cosquilleo en los dedos de las manos y pies.

- Hemorragias o hematomas inesperados.
- Colestasis (color amarillento de la piel y el blanco de los ojos).
- Lesiones en los tendones.
- Sensación de inestabilidad o confusión.
- Lengua roja e hinchada.
- Descamación intensa de la piel, picor, erupción cutánea.
- Problemas en las uñas (por ejemplo, caída o separación entre la uña y su lecho).
- Manchas en la piel y extremidades frías.
- Lagrimeo, enrojecimiento, picor o hinchazón de los ojos.
- Trastornos de la audición.
- Disminución del número de eritrocitos, leucocitos o plaquetas, o de la cantidad de hemoglobina.

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

- Aumento de los valores en la prueba de función hepática.
- Problemas hepáticos graves.
- En dosis bajas, el ácido Acetilsalicílico reduce la excreción de ácido úrico. En pacientes de riesgo, esto podría provocar un ataque de gota en determinadas circunstancias.
- Reacción alérgica, cuyos síntomas son, entre otros, sibilancias súbitas y dolor u opresión en el tórax, hinchazón de los párpados, la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta.
- Mayor sensibilidad al sol de lo habitual.
- Pérdida de agudeza auditiva.
- Ginecomastia (aumento del tamaño de las mamas en hombres y mujeres).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Trastornos de la atención.
- Hinchazón de la boca.
- Cambio de color en los dedos de las manos y los pies provocado por el frío, con posterior cosquilleo o sensación dolorosa al calentarlos (fenómeno de Raynaud).
- Reacciones lentas o alteradas.
- Sensación de quemazón.
- Cambios en el sentido del olfato.
- Recuento de células sanguíneas demasiado bajo.
- Niveles de sodio en sangre más bajos de lo normal.

Los posibles efectos secundarios de algunas estatinas:

- Dificultades sexuales
- Depresión
- Problemas respiratorios como tos persistente y / o dificultad para respirar o fiebre

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

¿DONDE PUEDO OBTENER MAS INFORMACIÓN SOBRE TRICARDIOL?

Su médico o farmacéutico le puede dar más información acerca de TRICARDIOL. También puede solicitar información al teléfono ANMAT Responde 0800-333-1234, o llamando a laboratorios Ferrer Argentina al 5411-45230790.

5. Conservación de TRICARDIOL:

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

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

6. Contenido del envase e información adicional (*):

TRICARDIOL 100/20/2,5: Estuches conteniendo Blisters Aluminio/Aluminio conteniendo 28 cápsulas duras con cuerpo y tapa opacos de color gris claro, con la impresión "AAR 100/20/2.5"

Excipientes: Celulosa microcristalina, Carboximetilalmidón sódico de tipo A, Talco, Hipromelosa, Lactosa monohidrato, Almidón pregelatinizado 1500, Carbonato de calcio, Hidroxipropilcelulosa, Polisorbato 80, Crospovidona tipo A, Sílice coloidal anhidra, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio (CI 77891), Talco, Lecitina (Soya), Goma de xantano, Óxido de hierro amarillo (CI 77492), Citrato de trietilo, Povidona, Óxido de hierro negro (CI 77499), Fumarato de estearilo y sodio y Gelatina.

TRICARDIOL 100/20/5: Estuches conteniendo Blisters Aluminio/Aluminio conteniendo 28 cápsulas duras con tapa opaca de color rosado pálido y cuerpo opaco de color gris claro, con la impresión "AAR 100/20/5"

Excipientes: Celulosa microcristalina, Carboximetilalmidón sódico de tipo A, Talco, Hipromelosa, Lactosa monohidrato, Almidón pregelatinizado 1500, Carbonato de calcio, Hidroxipropilcelulosa, Polisorbato 80, Crospovidona tipo A, Sílice coloidal anhidra, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio (CI 77891), Talco, Lecitina (Soya), Goma de xantano, Óxido de hierro amarillo (CI 77492), Citrato de trietilo, Povidona, Óxido de hierro negro (CI 77499), Fumarato de estearilo y sodio, Gelatina y Óxido de hierro rojo (CI 77491).

TRICARDIOL 100/20/10: Estuches conteniendo Blisters Aluminio/Aluminio conteniendo 28 cápsulas duras con tapa y cuerpo opacos de color rosado pálido, con la impresión "AAR 100/20/10".

Excipientes: Celulosa microcristalina, Carboximetilalmidón sódico de tipo A, Talco, Hipromelosa, Lactosa monohidrato, Almidón pregelatinizado 1500, Carbonato de calcio, Hidroxipropilcelulosa, Polisorbato 80, Crospovidona tipo A, Sílice coloidal anhidra, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio (CI 77891), Talco, Lecitina (Soya), Goma de xantano, Óxido de hierro amarillo (CI 77492), Citrato de trietilo, Povidona, Óxido de hierro negro (CI 77499), Fumarato de estearilo y sodio, Gelatina y Óxido de hierro rojo (CI 77491).

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

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.

**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

Director Técnico: Pablo M. Kearney - Farmacéutico.

Producto elaborado por:

FERRER INTERNACIONAL S.A.

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

Fecha última revisión:

(*) Nota: El blister utilizado por el producto es de aluminio – película de poliamida orientada (OPA)/aluminio/polivinilcloruro (PVC), pero a fines prácticos de identificación para el paciente se los identifica como Aluminio/Aluminio.



KEARNEY Pablo Martín
CUIL 20221670141



Ferrer Argentina S.A.
CUIT 30694454409
presidencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

TRICARDIOL

Ácido Acetilsalicílico 100 mg / Atorvastatina 20 mg / Ramipril 2,5 mg
Ácido Acetilsalicílico 100 mg / Atorvastatina 20 mg / Ramipril 5 mg
Ácido Acetilsalicílico 100 mg / Atorvastatina 20 mg / Ramipril 10 mg
Cápsulas duras

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PROYECTO DE PROSPECTO

TRICARDIOL

Ácido Acetilsalicílico 100 mg / Atorvastatina 20 mg / Ramipril 2,5 mg

Ácido Acetilsalicílico 100 mg / Atorvastatina 20 mg / Ramipril 5 mg

Ácido Acetilsalicílico 100 mg / Atorvastatina 20 mg / Ramipril 10 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta

Industria Española

FORMULAS CUALICUANTITATIVAS:

TRICARDIOL 100/20/2,5

Cada cápsula contiene:

Ácido Acetilsalicílico 100,0 mg

Atorvastatina 20,0 mg

Como 21,69 mg de Atorvastatina cálcica trihidrato

Ramipril 2,5 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Carboximetilalmidón sódico de tipo A, Talco, Hipromelosa, Lactosa monohidrato, Almidón pregelatinizado 1500, Carbonato de calcio, Hidroxipropilcelulosa, Polisorbato 80, Crospovidona tipo A, Sílice coloidal anhidra, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio (CI 77891), Talco, Lecitina (Soya), Goma de xantano, Óxido de hierro amarillo (CI 77492), Citrato de trietilo, Povidona, Óxido de hierro negro (CI 77499), Fumarato de estearilo y sodio y Gelatina.

TRICARDIOL 100/20/5

Cada cápsula contiene:

Ácido Acetilsalicílico 100,0 mg

Atorvastatina 20,0 mg

Como 21,69 mg de Atorvastatina cálcica trihidrato

Ramipril 5,0 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Carboximetilalmidón sódico de tipo A, Talco, Hipromelosa, Lactosa monohidrato, Almidón pregelatinizado 1500, Carbonato de calcio, Hidroxipropilcelulosa, Polisorbato 80, Crospovidona tipo A, Sílice coloidal anhidra, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio (CI 77891), Talco, Lecitina (Soya), Goma de xantano, Óxido de hierro amarillo (CI 77492), Citrato de trietilo, Povidona, Óxido de hierro negro (CI 77499), Fumarato de estearilo y sodio, Gelatina y Óxido de hierro rojo (CI 77491).

TRICARDIOL 100/20/10

Cada cápsula contiene:

Ácido Acetilsalicílico 100,0 mg

Atorvastatina 20,0 mg

Como 21,69 mg de Atorvastatina cálcica trihidrato

Ramipril 10,0 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Carboximetilalmidón sódico de tipo A, Talco, Hipromelosa, Lactosa monohidrato, Almidón pregelatinizado 1500, Carbonato de calcio, Hidroxipropilcelulosa, Polisorbato 80, Crospovidona tipo A, Sílice coloidal anhidra, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio (CI 77891),

Talco, Lecitina (Soya), Goma de xantano, Óxido de hierro amarillo (CI 77492), Citrato de trietilo, Povidona, Óxido de hierro negro (CI 77499), Fumarato de estearilo y sodio, Gelatina y Óxido de hierro rojo (CI 77491).

INDICACIONES:

TRICARDIOL está indicado para la prevención de accidentes cardiovasculares en aquellos pacientes en los que esté indicado el uso combinado de Atorvastatina, Ramipril y Ácido Acetilsalicílico.

Código ATC: C10BX06 - Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, otras combinaciones.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

1. 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 de tromboxano A₂ (una prostaglandina que favorece la agregación plaquetaria y la vasoconstricción) en las plaquetas. Este efecto es permanente y habitualmente persiste durante los 8 días de vida de la plaqueta.

Paradójicamente, el Ácido Acetilsalicílico también inhibe la síntesis de prostaciclina (una prostaglandina que inhibe la agregación plaquetaria, pero con efectos vasodilatadores) en las células endoteliales de los vasos sanguíneos. Este efecto es transitorio. En cuanto el Ácido Acetilsalicílico se ha eliminado de la sangre, las células endoteliales nucleadas vuelven a sintetizar prostaciclina. Como consecuencia de ello, una dosis diaria única baja de Ácido Acetilsalicílico (<100 mg/día) inhibe la síntesis de tromboxano A₂ en las plaquetas sin afectar sustancialmente 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 ciclooxigenasas que participan en la síntesis de prostaglandinas. En dosis altas, el Ácido Acetilsalicílico se utiliza para el tratamiento del dolor leve a moderado, la elevación de la temperatura corporal y para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, como la artritis reumatoide.

Los datos experimentales muestran que el Ibuprofeno a dosis bajas puede inhibir el efecto del Ácido Acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administra de forma concomitante. En un estudio en que se comparó el efecto de la administración de una dosis única de Ibuprofeno 400 mg 8 horas antes o 30 minutos antes de la administración de Ácido Acetilsalicílico 81 mg (en un comprimido de liberación inmediata) y se observó una reducción del efecto del Ácido Acetilsalicílico sobre la formación de tromboxano o la agregación plaquetaria. Sin embargo, el valor de estos datos es limitado ya que existen dudas sobre su extrapolación a la práctica clínica. Por tanto, no existe una conclusión pertinente sobre el uso regular de Ibuprofeno ni tampoco un efecto clínico relevante que pueda considerarse asociado al uso ocasional de Ibuprofeno.

Atorvastatina:

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

Reduce el colesterol plasmático y las concentraciones séricas de lipoproteínas al inhibir la HMG-CoA reductasa y, por tanto, la biosíntesis de colesterol en el hígado, y aumenta el número de receptores LDL en la superficie de las células hepáticas para una mejor captación y catabolismo de las LDL.

Disminuye la formación de LDL y el número de partículas LDL.

Aumenta de forma profunda y sostenida la actividad de los receptores LDL, junto con un cambio beneficioso en la cantidad de partículas LDL circulantes.

Reduce eficazmente el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, una población que no suele responder a los fármacos hipolipidémicos.

En un estudio de dosis-respuesta, la Atorvastatina demostró que reduce las concentraciones de C-total (30 % - 46 %), C-LDL (41 % - 61 %), apolipoproteína B (34 % - 50 %) y triglicéridos (14 % - 33 %), a la vez que eleva de manera variable el C-HDL y apolipoproteína A1. Estos resultados se observan tanto en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, formas de hipercolesterolemia no familiar e hiperlipidemia mixta, incluidos pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente.

Se ha demostrado que las disminuciones de C-total, C-LDL y apolipoproteína B reducen el riesgo de acontecimientos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular.

Ramipril:

Mecanismo de acción: Ramiprilato, el metabolito activo del profármaco Ramipril, inhibe la enzima dipeptidilcarboxipeptidasa I (sinónimos: enzima de conversión de la angiotensina; cininasa II). En plasma y tejidos, esta enzima cataliza la transformación de la angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora activa angiotensina II y degrada la sustancia vasodilatadora activa bradicinina. La reducción de la formación de angiotensina II y la inhibición de la degradación de bradicinina inducen vasodilatación.

Dado que la angiotensina II también estimula la liberación de aldosterona, Ramiprilato reduce la secreción de aldosterona. La respuesta media a la monoterapia con inhibidores de la ECA fue inferior en pacientes hipertensos de raza negra (afrocaribeños) (habitualmente, una población hipertensa hiporreninémica) que en pacientes hipertensos de otras etnias.

Efectos farmacodinámicos:

Propiedades antihipertensivas:

La administración de Ramipril reduce sustancialmente la resistencia arterial periférica. En general, el flujo renal y el índice de filtración glomerular no cambian sustancialmente. La administración de Ramipril a pacientes hipertensos reduce la presión arterial en bipedestación y en posición supina sin un aumento compensatorio de la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de los pacientes, el efecto antihipertensivo de una dosis única se inicia de 1 a 2 horas después de la administración oral. El efecto máximo de una

dosis única se alcanza de 3 a 6 horas después de la administración oral. El efecto antihipertensivo de una dosis única suele durar unas 24 horas.

El efecto antihipertensivo máximo del tratamiento continuado con Ramipril suele aparecer al cabo de 3 a 4 semanas. Se ha demostrado que el efecto antihipertensivo se mantiene con un tratamiento a largo plazo hasta de 2 años.

La interrupción súbita de Ramipril no produce un efecto rebote de aumento excesivo ni rápido 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 encuadrados en las clases funcionales II-IV de la New-York Heart Association. El fármaco tiene efectos beneficiosos sobre la hemodinámica cardíaca (descenso de las presiones de llenado ventriculares izquierda y derecha, reducción de la resistencia vascular periférica total, aumento del gasto cardíaco y mejora del índice cardíaco). También reduce la activación neuroendocrina.

Eficacia clínica y seguridad:

Prevención cardiovascular/nefroprotección:

Se realizó un estudio preventivo controlado con placebo (el estudio HOPE) en el que se añadió Ramipril al tratamiento estándar en más de 9.200 pacientes. Se incluyó en el estudio a pacientes con aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular tras un episodio de enfermedad cardiovascular aterotrombótica (antecedentes de cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular o vasculopatía periférica) o diabetes mellitus con un factor de riesgo adicional, como mínimo (microalbuminuria confirmada, hipertensión arterial, elevación del colesterol total, reducción del colesterol de lipoproteínas de alta densidad o tabaquismo).

El estudio demostró que Ramipril reducía significativamente la incidencia de infarto de miocardio, muerte por causas cardiovasculares y accidente cerebrovascular, por separado y combinados (acontecimientos combinados primarios).

Tabla 4 Estudio HOPE: resultados principales

	Ramipril	Placebo	Riesgo relativo (intervalo de confianza del 95%)	Valor de p
	%	%		
Todos los pacientes	n = 4,645	N = 4,652		
Acontecimientos combinados primarios	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	< 0,001
<i>Infarto de miocardio</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	< 0,001
<i>Muerte por acontecimientos cardiovasculares</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	< 0,001
<i>Accidente cerebrovascular</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
Criterios de valoración secundarios				
<i>Muerte por cualquier causa</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
<i>Necesidad de revascularización</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Hospitalización por angina de pecho inestable</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
<i>Hospitalización por insuficiencia cardíaca</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Complicaciones relacionadas con la diabetes</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

En el estudio MICRO-HOPE, un subestudio predefinido del HOPE, se investigó el efecto de la adición de Ramipril 10 mg/día al régimen posológico actual, en comparación con placebo, en 3.577 pacientes de edad ≥55 años (sin límite superior

de edad), con una mayoría de diabetes tipo 2 (y por lo menos otro factor de riesgo CV), normotensos o hipertensos.

El análisis principal demostró que 117 (6,5 %) participantes tratados con Ramipril y 149 (8,4 %) tratados con placebo desarrollaron nefropatía franca, lo que corresponde a una RRR del 24 %; IC del 95 %, 3-40; $p=0,027$.

El objetivo del estudio REIN, un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con grupos paralelos y multicéntrico, consistió en valorar el efecto del tratamiento con Ramipril respecto a la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) en 352 pacientes normotensos o hipertensos (18-70 años de edad) que sufrían proteinuria leve (es decir, excreción urinaria media de proteína > 1 e < 3 g/24 h) o grave (≥ 3 g/24 h) por nefropatía crónica no diabética. Ambas subpoblaciones se estratificaron de forma prospectiva.

El análisis principal de los pacientes con proteinuria grave (ruptura prematura del estrato debido al beneficio en el grupo de Ramipril) demostró que la reducción media de la TFG mensual era inferior con Ramipril que con placebo; $-0,54$ (0,66) frente a $-0,88$ (1,03) ml/minuto/mes, $p=0,038$. La diferencia intergrupar fue de $0,34$ (0,03-0,65) por mes y alrededor de 4 ml/minuto/año; un 23,1% de los pacientes del grupo de Ramipril alcanzó el criterio de valoración secundario combinado de duplicar la concentración de creatinina sérica basal y/o insuficiencia renal terminal (IRT) (necesidad de diálisis o trasplante renal) frente al 45,5% en el grupo placebo ($p=0,02$).

Prevención secundaria tras infarto de miocardio:

En el estudio AIRE participaron más de 2.000 pacientes con signos clínicos transitorios/persistentes de insuficiencia cardíaca tras un infarto de miocardio confirmado. El tratamiento con Ramipril se inició entre 3 y 10 días después del infarto de miocardio. El estudio demostró que tras un seguimiento medio de 15 meses, la mortalidad de los pacientes tratados con Ramipril era del 16,9% y en los pacientes tratados con placebo, del 22,6%, lo que significa una reducción absoluta de la mortalidad del 5,7% y una reducción del riesgo relativo del 27% (IC del 95%, 11-40).

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

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

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

2. 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 salicílico), 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.

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 a 20 minutos (Ácido Acetilsalicílico) o al cabo de 0,3 a 2 horas (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, de 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). El ácido salicílico se detecta en líquidos corporales y líquido sinovial tras la administración de Ácido Acetilsalicílico. El ácido salicílico atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna.

Atorvastatina:

- Absorción: Se absorbe rápidamente tras la administración oral; La concentración plasmática máxima (C_{máx}) se alcanza entre 1 y 2 horas después. El grado de absorción aumenta en proporción a la dosis de Atorvastatina. Tras la administración oral, la Atorvastatina en comprimidos recubiertos tiene una biodisponibilidad del 95% al 99%, en comparación con la solución oral. La biodisponibilidad absoluta de Atorvastatina es aproximadamente del 12% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa es aproximadamente del 30%. La baja disponibilidad sistémica se atribuye a un aclaramiento presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o al metabolismo hepático de primer paso.

- Distribución: El volumen medio de distribución es aproximadamente de 381 l. Se une a proteínas plasmáticas en una proporción ≥ 98 %.
- Biotransformación: Es metabolizada por el citocromo P450 3A4 del citocromo P450 a derivados ortohidroxilados y parahidroxilados y diversos productos de betaoxidación. Además de por otras vías, estos productos continúan metabolizándose por glucuronidación. In vitro, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por los metabolitos ortohidroxilados y parahidroxilados es equivalente a la de Atorvastatina. Aproximadamente el 70 % de la actividad inhibidora circulante para la HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos.
- Eliminación: Se elimina principalmente en la bilis tras sufrir metabolismo hepático y/o extrahepático. Sin embargo, el fármaco no parece estar sometido a una recirculación enterohepática significativa. La semivida de eliminación plasmática media de Atorvastatina en seres humanos es aproximadamente de 14 horas. La semivida de la actividad inhibidora para la HMG-CoA reductasa es aproximadamente de 20 a 30 horas, debido a la contribución de los metabolitos activos.

Poblaciones especiales:

- Pacientes de edad avanzada: Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina y sus metabolitos activos son mayores en pacientes sanos de edad avanzada que en adultos jóvenes, mientras que el efecto sobre los lípidos es comparable al que se observa en las poblaciones de pacientes más jóvenes.
- Población pediátrica: En un estudio abierto, de 8 semanas de duración, pacientes pediátricos (6 a 17 años) en estadio 1 de Tanner (N = 15) y estadio ≥ 2 de Tanner (N=24), con hipercolesterolemia familiar heterocigótica y C-LDL basal ≥ 4 mmol/l, fueron tratados con comprimidos masticables de 5 o 10 mg o con comprimidos recubiertos de 10 o 20 mg, respectivamente, de Atorvastatina una vez al día. El peso corporal fue la única covariable significativa en el modelo de FC poblacional de Atorvastatina. El aclaramiento aparente de Atorvastatina oral en los pacientes pediátricos parece ser similar al de los adultos, cuando se procede al escalado alométrico por peso corporal. Se observaron disminuciones equiparables de C-LDL y CT en todo el rango de exposiciones a Atorvastatina y o-hidroxiAtorvastatina.
- Sexo: Las concentraciones de Atorvastatina y sus metabolitos activos es distinta en hombres y mujeres (mujeres: aproximadamente un 20% mayor para la $C_{m\acute{a}x}$ y aproximadamente un 10% menor para la AUC). Tales diferencias no tienen significado clínico, lo que resulta en diferencias no clínicamente significativas en el efecto sobre los lípidos en hombres y mujeres.
- Insuficiencia renal: Las enfermedades renales no influyen en las concentraciones plasmáticas o el efecto sobre los lípidos de Atorvastatina y sus metabolitos activos.
- Insuficiencia hepática: Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina y sus metabolitos activos aumentan considerablemente (aproximadamente 16 veces en la $C_{m\acute{a}x}$ y aproximadamente 11 veces en la AUC) en pacientes con hepatopatía crónica por alcoholismo (Child-Pugh clase B).
- Polimorfismo del SLOC1B1: La captación hepática de todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida Atorvastatina, implica la actividad del transportador OATP1B1. En pacientes con polimorfismo del SLOC1B1 existe un riesgo de aumento de la exposición a Atorvastatina, que puede llevar a un mayor riesgo de rabdomiólisis (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). El polimorfismo del gen que codifica el transportador OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) se asocia con una exposición 2,4 veces mayor a Atorvastatina (AUC) que la de los individuos sin esta variante genotípica (c.521TT). También es posible que en estos pacientes esté genéticamente alterada la captación hepática de Atorvastatina. Se desconocen las posibles consecuencias sobre la eficacia.

Ramipril:

- Absorción: Tras la administración oral, Ramipril se absorbe rápidamente en el tubo digestivo: las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco se alcanzan en 1 hora. En función de la recuperación urinaria, el grado de absorción es como mínimo del 56%, sin influir significativamente la presencia de alimentos en el tubo digestivo. 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 de Ramiprilato, el único metabolito activo de Ramipril, se obtienen al cabo de 2 a 4 horas de la ingestión de Ramipril. Las concentraciones plasmáticas de Ramiprilato en el estado de equilibrio, tras la administración única diaria de las dosis habituales de Ramipril se alcanzan alrededor del cuarto día de tratamiento.

- Distribución: La unión de Ramipril a proteínas séricas es aproximadamente del 73% y la de Ramiprilato, aproximadamente del 56%.

- Metabolismo: Se metaboliza casi completamente a Ramiprilato y al éster dicetopiperazina, el ácido dicetopiperazínico y los glucurónidos de Ramipril y Ramiprilato.

- Eliminación: La excreción de metabolitos es básicamente renal.

Las concentraciones plasmáticas de Ramiprilato disminuyen de una forma polifásica. Dada su potente unión saturable a la ECA y a la lenta disociación de la enzima, Ramiprilato presenta una fase de eliminación terminal prolongada en concentraciones plasmáticas muy bajas.

Tras la administración única diaria repetida de Ramipril, la semivida eficaz de las concentraciones de Ramiprilato fue de 13-17 horas para dosis de 5-10 mg y superior para las dosis más bajas (1,25-2,5 mg). Esta diferencia está relacionada con la capacidad saturable de la enzima para unirse a Ramiprilato.

Una única dosis oral de Ramipril produjo un nivel indetectable de Ramipril y su metabolito en la leche materna. No obstante, se desconoce el efecto de dosis repetidas.

Pacientes con insuficiencia renal (ver Posología y forma de administración). La excreción renal de Ramiprilato se redujo en pacientes con disfunción renal y el aclaramiento renal de Ramiprilato es proporcional al aclaramiento de creatinina, lo que resulta en elevaciones de las concentraciones plasmáticas de Ramiprilato, que disminuyen más lentamente que en las personas con función renal normal.

Pacientes con insuficiencia hepática (ver Posología y forma de administración). En pacientes con disfunción hepática, se retrasó el metabolismo de Ramipril a Ramiprilato por una disminución de la actividad de las esterasas hepáticas; las concentraciones plasmáticas de Ramipril en estos pacientes aumentaron. Sin embargo, las concentraciones máximas de Ramiprilato en dichos pacientes no difieren de las observadas en las personas con función hepática normal.

3. Datos preclínicos sobre seguridad:

No se han realizado estudios de seguridad preclínicos con los principios activos de la combinación.

Ácido acetilsalicílico

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

Se ha analizado ampliamente in vitro e in vivo para detectar posibles efectos mutágenos. En su totalidad, los resultados no indican 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 teratógenos 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.

Atorvastatina

En un ensayo in vivo y en una batería de 4 pruebas in vitro, no tuvo efectos mutágenos ni clastogénicos. No demostró efecto carcinógeno en ratas, pero en altas dosis (de 6 a 11 veces la AUC0-24h alcanzada en seres humanos a las dosis máximas recomendadas) en ratones se observaron adenomas hepatocelulares en los machos y carcinomas hepatocelulares en las hembras.

Se dispone de pruebas procedentes de estudios experimentales con animales de que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden afectar al desarrollo del embrión o el feto. En ratas, conejos y perros, no afectó a la fertilidad ni tuvo efectos teratógenos; sin embargo, a dosis tóxicas para la madre se observó toxicidad fetal en ratas y conejos. El desarrollo de la progenie en ratas se retrasó y se redujo la supervivencia posnatal con la exposición de las madres a dosis altas de Atorvastatina. En ratas, se ha demostrado la transferencia placentaria. Las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina en ratas son similares a las de la leche. No se sabe si Atorvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana.

Ramipril

Se ha demostrado que la administración oral de Ramipril carece de toxicidad aguda en roedores y perros. Se han realizado estudios de administración oral crónica en ratas, perros y monos. En las tres especies se han constatado alteraciones de los electrolitos plasmáticos y del hemograma.

Como expresión de la actividad farmacodinámica del Ramipril, se ha observado un aumento pronunciado del aparato yuxtaglomerular en perros y monos con dosis diarias de 250 mg/kg/día. Ratas, perros y monos toleraron bien las dosis de 2, 2,5 y 8 mg/kg/día, respectivamente, sin efectos perjudiciales. Se observaron daños renales irreversibles en ratas jóvenes a las que se les administró una dosis única de Ramipril.

Los estudios sobre toxicología reproductiva en ratas, conejos y monos no demostraron ninguna propiedad teratógena. En ratas, no afectó a la fertilidad de hembras o machos. La administración de Ramipril a ratas hembra durante el periodo fetal y la lactancia indujo lesiones renales irreversibles (dilatación de la pelvis renal) en la descendencia con dosis diarias iguales o superiores a 50 mg/kg de peso corporal.

Los extensos análisis de mutagenicidad realizados con varios ensayos no han demostrado que Ramipril tenga características genotóxicas o mutágenas. Los estudios de carcinogénesis a largo plazo en ratones y ratas no demostraron ningún efecto carcinogénico.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Posología:

TRICARDIOL debe utilizarse solo como tratamiento de sustitución en pacientes controlados de forma adecuada con los monocomponentes administrados concomitantemente en dosis terapéuticas equivalentes que pueden cambiar directamente a cápsulas de TRICARDIOL.

Se iniciará el tratamiento exclusivamente bajo supervisión médica.

La dosis de Tricardiol es de una cápsula diaria.

Población pediátrica: TRICARDIOL está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años (ver Contraindicaciones).

Poblaciones especiales:

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

- Si el aclaramiento de creatinina es ≥ 60 ml/min, la dosis máxima diaria de Ramipril es de 10 mg;

- Si el aclaramiento de creatinina está entre 30-60 ml/min, la dosis máxima diaria de Ramipril es de 5 mg;

- En pacientes sometidos a hemodiálisis o con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), TRICARDIOL está contraindicado (ver Contraindicaciones).

Pacientes con insuficiencia hepática: TRICARDIOL debe administrarse con precaución en caso de insuficiencia hepática. Se deben realizar pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento y regularmente durante el mismo. A los pacientes que desarrollen signos o síntomas indicativos de daño hepático se les deben realizar pruebas de función hepática. A los pacientes que desarrollen un aumento de los niveles de transaminasas se les debe realizar un seguimiento hasta que se resuelva la(s) anomalía(s). Si persiste un aumento de las transaminasas superior a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), se recomienda suspender el tratamiento con TRICARDIOL (ver Reacciones adversas).

Además, la dosis máxima diaria de Ramipril en estos pacientes es de 2,5 mg y el tratamiento solo se debe iniciar bajo supervisión médica estricta.

En pacientes con insuficiencia hepática grave o activa, TRICARDIOL está contraindicado (ver Contraindicaciones).

Pacientes de edad avanzada: En pacientes de edad avanzada y frágiles, el tratamiento debe iniciarse con precaución por un mayor riesgo de reacciones adversas.

Forma de administración:

TRICARDIOL debe administrarse por vía oral como cápsula única diaria, preferiblemente después de una comida.

TRICARDIOL debe tragarse con algún líquido. No debe masticarse ni aplastarse antes de tragar.

La cápsula no debe abrirse. El sistema de cierre garantiza las propiedades farmacológicas de los fármacos activos.

No se debe consumir zumo de pomelo mientras se tome TRICARDIOL.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes, a otros salicilatos, a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), a cualquier otro inhibidor de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) o a la tartrazina.
- Hipersensibilidad a la soja o a los cacahuetes.
- En caso de antecedentes de crisis asmática u otra reacción alérgica al ácido salicílico y otros analgésicos/antiinflamatorios no esteroideos.
- Úlcera péptica recurrente activa o antecedentes y/o hemorragia gástrica/intestinal, o otras clases de hemorragia como hemorragias cerebrovasculares.
- Hemofilia y otros trastornos de la coagulación.
- Insuficiencia hepática y renal graves (ver Posología y forma de administración).
- Pacientes en hemodiálisis (ver Posología y forma de administración).
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Tratamiento concomitante con metotrexato en dosis semanales iguales o superiores a 15 mg (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Uso concomitante de TRICARDIOL con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades farmacodinámicas).
- Pacientes con pólipos nasales asociados al asma inducido o exacerbado por el Ácido Acetilsalicílico.
- Hepatopatía activa o elevaciones persistentes no explicadas de las transaminasas séricas que excedan en 3 veces el límite superior normal (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- Durante el embarazo y la lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos fiables (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia).
- Debido al riesgo de rabdomiólisis, tratamiento concomitante con Tipranavir o Ritonavir (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Debido al riesgo de rabdomiólisis, tratamiento concomitante con Ciclosporina (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Antecedentes de angioedema (hereditario, idiopático o por angioedema previo con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARAII]).
- Tratamientos extracorpóreos que impliquen el contacto de la sangre con superficies de carga negativa (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Estenosis bilateral significativa de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en un solo riñón funcional.
- No debe administrarse Ramipril a pacientes hipotensos o hemodinámicamente inestables.
- Niños y adolescentes menores de 18 años. En niños menores de 16 años con fiebre, gripe o varicela, existe riesgo de síndrome de Reye.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

TRICARDIOL debe utilizarse solo como tratamiento de sustitución en pacientes controlados de forma adecuada con los monocomponentes administrados concomitantemente en dosis terapéuticas equivalentes.

Advertencias para poblaciones especiales:

Se requiere una vigilancia médica especialmente estrecha en caso de:

- Hipersensibilidad a otros analgésicos/antiinflamatorios/antipiréticos/antirreumáticos u otros alérgenos (ver Contraindicaciones).
- Otras alergias conocidas (p. ej., reacciones cutáneas, prurito, urticaria), asma bronquial, rinitis alérgica, inflamación de las mucosas nasales (hiperplasia adenoidea) y otras enfermedades respiratorias crónicas (ver Contraindicaciones).
- Pacientes con antecedentes de úlceras gástricas o intestinales o hemorragia gastrointestinal (ver Contraindicaciones)
- Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal (ver Posología y forma de administración).
- Pacientes con especial riesgo de hipotensión: En pacientes con intensa activación del sistema renina-aldosterona-angiotensina, insuficiencia cardíaca transitoria o persistente tras IM, pacientes con riesgo de isquemia cardíaca o cerebral, en caso de hipotensión, 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 deterioro de la función renal debido a la inhibición de la ECA (ver Contraindicaciones).
- Deterioro de la circulación cardiovascular (vasculopatía renal, insuficiencia cardíaca congestiva, disminución del volumen, cirugía mayor, septicemia o hemorragias graves).
- Pacientes con déficit de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- Pacientes con riesgo de niveles elevados de ácido úrico.
- Pacientes que consumen cantidades considerables de alcohol y/o con antecedentes de enfermedades hepáticas.
- Diagnóstico de embarazo: el tratamiento se interrumpirá inmediatamente y, si es oportuno, se iniciará un tratamiento alternativo (ver Contraindicaciones y Fertilidad, embarazo y lactancia).
- Los inhibidores de la ECA aumentan la tasa de angioedema en pacientes de raza negra, en comparación con los de otras etnias.
Ramipril, como otros inhibidores de la ECA, puede ser menos eficaz para disminuir la presión arterial en pacientes de raza negra, probablemente por la mayor prevalencia de hipertensión arterial con nivel bajo de renina en la población negra hipertensa.

Es necesaria monitorización durante el tratamiento en caso de:

- Tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides, inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (ISRS), antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes.
- Tratamiento concomitante con Ibuprofeno.
- Pacientes que desarrollan algún signo o síntoma indicativo de daño hepático.
- Cirugía: El tratamiento con TRICARDIOL 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, TRICARDIOL puede prolongar el tiempo de sangría.
- Se recomienda un seguimiento estrecho de los pacientes con insuficiencia renal (ver Posología y forma de administración). Existe un riesgo de insuficiencia renal, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o tras un trasplante renal.
- En los pacientes con riesgo de hiperpotasemia, es decir, con insuficiencia renal, de edad avanzada (> 70 años), con diabetes mellitus no controlada o afecciones como

deshidratación, descompensación cardíaca aguda y acidosis metabólica, o los que utilizan concomitantemente sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio y otros principios activos que aumentan la potasemia, se recomienda la vigilancia regular de los niveles séricos de potasio (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Advertencias sobre efectos adversos específicos:

- Efectos hepáticos: Se debe realizar pruebas de función hepática con regularidad.
- Efectos sobre el músculo esquelético: Atorvastatina, al igual que los demás inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede en raras ocasiones afectar a la musculatura esquelética y provocar mialgia, miositis y miopatía, que pueden progresar a rabdomiólisis, una enfermedad potencialmente mortal caracterizada por niveles muy altos (> 10 veces el LSN) de creatina cinasa (CK), mioglobinemia y mioglobulinuria, que puede conducir a insuficiencia renal. Si los niveles de CK son significativamente elevados en el estado basal (> 5 veces el LSN) no debe iniciarse el tratamiento. El tratamiento con TRICARDIOL debe interrumpirse si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 x LSN) o en caso de que se diagnostique o se sospeche rabdomiólisis.

La CK no debe medirse tras realizar ejercicio intenso o en presencia de cualquier otra posible causa de aumento de esta enzima, ya que esto dificultaría la interpretación de los valores. Si los niveles de CK están elevados significativamente en el momento basal (> 5 x LNS), se determinarán nuevamente a los 5-7 días para confirmar los resultados.

El riesgo de rabdomiólisis y trastornos relacionados (es decir, miopatía) aumenta cuando TRICARDIOL se administra conjuntamente con inhibidores potentes de la CYP3A4, o proteínas de transporte. El riesgo de miopatía se puede también incrementar con el uso concomitante de derivados de ácido fibrótico (incluyendo Gemfibrozilo), Eritromicina, Niacina, Ezetimibe, Telaprevir, o la combinación de Tipranavir/Ritonavir. Cuando la coadministración de otros fármacos con TRICARDIOL sea necesaria, deberá considerarse cuidadosamente la relación beneficio/riesgo del tratamiento concurrente (ver Contraindicaciones y Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Durante el tratamiento:

- Se pedirá a los pacientes que informen inmediatamente si aparece dolor muscular, calambres o debilidad, en especial si van acompañados de malestar o fiebre.
- Si estos síntomas se producen mientras un paciente recibe tratamiento con Atorvastatina, se determinarán los valores de CK. Si dichos valores son significativamente altos (> 5 x LSN) se interrumpirá el tratamiento.
- Si los síntomas musculares son intensos y causan malestar diario, incluso si los valores de CK no llegan a 5 x LNS, se considerará la interrupción del tratamiento.
- Si los síntomas remiten y la CK recupera los valores normales, puede considerarse administrar de nuevo Atorvastatina o cambiar a otra estatina distinta, siempre con un estrecho seguimiento del paciente.
- El tratamiento con TRICARDIOL debe interrumpirse si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 x LSN) o en caso de que se diagnostique o se sospeche rabdomiólisis.

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina cinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

TRICARDIOL no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de Ácido Fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento. En pacientes en los que se considera esencial el uso de Ácido Fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con Ácido Fusídico. Se han notificado casos de ramiomilosis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibieron Ácido Fusídico y estatinas en combinación (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción): Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

El tratamiento con estatinas podrá ser reintroducido siete días después de la última dosis de Ácido Fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria la utilización de Ácido Fusídico sistémico de acción prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de TRICARDIOL y Ácido Fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

- Neumopatía intersticial: Se han comunicado casos excepcionales de neumopatía intersticial con algunas estatinas, especialmente con el tratamiento a largo plazo (ver sección Reacciones adversas).

Los síntomas que presenta pueden incluir disnea, tos no productiva y empeoramiento general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado neumopatía intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con la estatina.

- Diabetes Mellitus: Los pacientes con riesgo de sufrir diabetes (niveles de glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión arterial) deben someterse a un control tanto clínico como bioquímico, de acuerdo con las directrices nacionales.

- Angioedema: Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido Ramipril (ver sección Reacciones adversas).

En caso de angioedema, debe interrumpirse la administración de TRICARDIOL.

Debe iniciarse inmediatamente un tratamiento de urgencia. Se mantendrá en observación a los pacientes al menos 12 a 24 horas y se dará el alta tras la completa resolución de los síntomas.

Se ha notificado angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido Ramipril (ver sección Reacciones adversas). Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas y vómitos).

- Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver secciones Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades farmacodinámicas).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

- Reacciones anafilácticas durante la desensibilización: La probabilidad y gravedad de las reacciones anafilácticas y anafilactoides a venenos de insectos y otros

alérgenos aumenta con la inhibición de la ECA. Antes de la desensibilización cabe considerar la interrupción provisional de TRICARDIOL.

- Neutropenia/agranulocitosis: Se han observado en muy raras ocasiones neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia, y también se ha descrito mielosupresión. Se recomienda la vigilancia de la cifra de leucocitos. Se aconseja un seguimiento más frecuente en la fase inicial del tratamiento y en pacientes con insuficiencia renal, colagenopatías (p. ej., lupus eritematoso o esclerodermia) y los tratados con otras especialidades farmacéuticas que puedan alterar el hemograma (ver secciones Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Reacciones adversas).

- Tos: Se ha descrito tos con el uso de inhibidores de la ECA. Típicamente es una tos seca y persistente que desaparece tras interrumpir el tratamiento. La tos provocada por los inhibidores de la ECA debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Ácido acetilsalicílico: interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas:

Efecto sobre Ácido Acetilsalicílico de la coadministración de otros fármacos:

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

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

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

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

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

- Uricosúricos: El tratamiento concomitante con TRICARDIOL reduce el efecto de los uricosúricos y aumenta las concentraciones plasmáticas de Ácido Acetilsalicílico al reducir su excreción.

Efecto sobre otros fármacos de la coadministración de Ácido Acetilsalicílico:

- 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.

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

- Antidiabéticos, incluida la insulina: La administración concomitante de TRICARDIOL y antidiabéticos, incluida la insulina, aumenta el efecto hipoglucemiante de estos fármacos. Se recomienda el control de la glucemia. (véase

Interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas de Ramipril: Precauciones de uso, a continuación).

- Metotrexato: Los salicilatos pueden desplazar al Metotrexato de su unión a las proteínas del plasma y reducir su aclaramiento renal, lo que induce concentraciones plasmáticas tóxicas de Metotrexato. Está contraindicado el tratamiento concomitante con Metotrexato en dosis semanales iguales o superiores a 15 mg (ver Contraindicaciones). Para dosis de Metotrexato inferiores a 15 mg semanales, debe hacerse un seguimiento de la función renal y el hemograma, especialmente al inicio del tratamiento.

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

- 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 (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

- Antiácidos: Los antiácidos pueden aumentar la eliminación renal de salicilatos por alcalinización de la orina.

- 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, ≥ 325 mg), pero no con dosis bajas de Ácido Acetilsalicílico (es decir, ≤ 100 mg).

- Ciclosporina: Los AINE pueden aumentar la nefrotoxicidad de la Ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda un seguimiento estrecho de la función renal, especialmente en pacientes de edad avanzada.

- Vancomicina: El Ácido Acetilsalicílico puede aumentar el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

- Interferón α : El Ácido Acetilsalicílico puede reducir el efecto del Interferón α .

- Litio: Los AINE reducen la eliminación de Litio, de manera que los niveles plasmáticos de este elemento pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de Litio y AINE. Si es necesaria tal combinación, deben vigilarse estrechamente las concentraciones plasmáticas de litio durante el inicio, el ajuste y la retirada del tratamiento.

- Barbitúricos: El Ácido Acetilsalicílico aumenta los niveles plasmáticos de barbitúricos.

- Zidovudina: El Ácido Acetilsalicílico puede aumentar los niveles plasmáticos de Zidovudina, por inhibición competitiva de la glucuronidación o inhibiendo directamente el metabolismo microsomal hepático.

- Fenitoína: El Ácido Acetilsalicílico puede aumentar los niveles plasmáticos de Fenitoína.

- Pruebas analíticas: El Ácido Acetilsalicílico puede alterar los resultados de los análisis siguientes:

Sangre: Aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoniaco, bilirrubina, colesterol, creatina cinasa, digoxina, tiroxina libre, lactato deshidrogenasa (LDH), tiroxina unida a globulinas, triglicéridos, ácido úrico y ácido valproico; aumento (interferencia analítica) de glucosa, paracetamol y proteínas totales; disminución (biológica) de tiroxina libre, glucosa, fenitoína, TSH, TSH-RH, tiroxina, triglicéridos, triyodotironina, ácido úrico y aclaramiento de creatinina; disminución (interferencia analítica) de transaminasas (ALT), albúmina, fosfatasa

alcalina, colesterol, creatina cinasa, lactato deshidrogenasa (LDH) y proteínas totales.

Orina: Disminución (biológica) de estriol; disminución (interferencia analítica) de ácido 5-hidroxiindolacético, ácido 4-hidroxi-3-metoximandélico, estrógenos totales y glucosa.

Atorvastatina: interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas

Efecto sobre Atorvastatina de la coadministración de otros fármacos:

Atorvastatina se metaboliza por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) y es un sustrato de proteínas transportadoras como por ejemplo el transportador OATP1B1 que favorece su captación hepática. La administración concomitante de fármacos inhibidores de la CYP3A4 o las proteínas transportadoras puede elevar las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina y el riesgo de miopatía. El riesgo también puede aumentar con la administración concomitante de Atorvastatina y otros fármacos con potencial para inducir miopatía, como los derivados del ácido fibríco, Ácido Fusídico y Ezetimibe (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Inhibidores de la CYP3A4:

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado su capacidad para elevar sustancialmente las concentraciones de Atorvastatina (véase la tabla 1 y la información específica a continuación). Debe evitarse en la medida de lo posible la coadministración de inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., Ciclosporina, Telitromicina, Claritromicina, Delavirdina, Estiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol e inhibidores de las proteasas del VIH como Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir, etc.). Si no puede evitarse la coadministración de estos fármacos con Atorvastatina, se recomienda realizar el apropiado seguimiento clínico del paciente (véase la tabla 1).

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (p. ej., Eritromicina, Diltiazem, Verapamilo y Fluconazol) pueden aumentar las concentraciones de Atorvastatina (véase la tabla 1). Se ha observado un aumento del riesgo de miopatía con el uso de Eritromicina junto con estatinas. Aún no han concluido los estudios de interacción para evaluar los efectos de Amiodarona o Verapamilo con Atorvastatina. Se sabe que tanto Amiodarona como Verapamilo inhiben la actividad de la CYP3A4 y coadministrados con Atorvastatina pueden aumentar la exposición a Atorvastatina. Por tanto, se recomienda un adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se administre de forma concomitante con inhibidores moderados de la CYP3A4. Se recomienda un adecuado seguimiento clínico tras el inicio de la dosis del inhibidor o después de un ajuste de la misma.

Inductores de la CYP3A4:

La administración concomitante de Atorvastatina con inductores de la citocromo P450 3A4 (p. ej., efavirenz, rifampicina, hipérico) puede inducir reducciones variables de las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina. Debido al doble mecanismo de interacción de Rifampicina (inducción de la CP450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 que favorece la captación por los hepatocitos) se recomienda la coadministración simultánea de Atorvastatina y Rifampicina, ya que la administración retardada de Atorvastatina tras la administración de Rifampicina se ha asociado a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina. El efecto de Rifampicina sobre las concentraciones de Atorvastatina en los hepatocitos es, sin embargo, desconocida y, si no puede evitarse su administración

concomitante, debe realizarse un cuidadoso seguimiento de los pacientes para controlar la eficacia del tratamiento.

Inhibidores de las proteínas transportadoras:

Los inhibidores de las proteínas transportadoras (p. ej., Ciclosporina) pueden aumentar la exposición sistémica a Atorvastatina (véase la tabla 1). Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores para la captación hepática sobre las concentraciones de Atorvastatina en los hepatocitos. Si no puede evitarse su administración concomitante, debe realizarse un seguimiento clínico para controlar la eficacia del tratamiento (véase la tabla 1).

Gemfibrozilo/derivados del Ácido Fíbrico:

El uso de fibratos en monoterapia se asocia en ocasiones a acontecimientos de carácter muscular, como rabdomiólisis. El riesgo de tales acontecimientos puede aumentar por el uso concomitante de derivados del Ácido Fíbrico y Atorvastatina. Si no puede evitarse su administración concomitante, debe realizarse un adecuado seguimiento de los pacientes (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Ezetimibe:

El uso de Ezetimibe en monoterapia se asocia en ocasiones a acontecimientos de carácter muscular, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo de tales acontecimientos puede, por tanto, aumentar por el uso concomitante de Ezetimibe y Atorvastatina. Se recomienda un adecuado seguimiento clínico de estos pacientes.

Colestipol:

Cuando se administró Colestipol junto con Atorvastatina, las concentraciones plasmáticas de Atorvastatina y sus metabolitos activos se redujeron (aproximadamente un 25 %). Sin embargo, el efecto sobre los lípidos fue mayor cuando Atorvastatina y Colestipol se coadministraron que cuando se administró cualquiera de estos medicamentos en monoterapia.

Ácido Fusídico:

El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis puede aumentar tras la administración concomitante de Ácido Fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. Si el tratamiento con Ácido Fusídico sistémico es necesario, el uso de Atorvastatina se debe suspender durante la duración del tratamiento con Ácido Fusídico. Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Colchicina:

Aunque no se han realizado estudios de interacción entre Atorvastatina y Colchicina, se han comunicado casos de miopatía cuando se administra Atorvastatina con Colchicina. Se recomienda precaución cuando se prescriba Atorvastatina con Colchicina.

Efecto sobre otros fármacos de la coadministración de Atorvastatina:

Digoxina:

Cuando se coadministraron 10 mg de Atorvastatina con distintas dosis de Digoxina, las concentraciones de Digoxina en el estado estacionario aumentaron ligeramente. Deberá monitorizarse adecuadamente a los pacientes que toman Digoxina.

Anticonceptivos orales:

La coadministración de Atorvastatina y anticonceptivos orales eleva las concentraciones plasmáticas de Noretisterona y Etinilestradiol.

Warfarina:

En los estudios clínicos con pacientes que recibían tratamiento crónico con Warfarina, la coadministración de 80 mg diarios de Atorvastatina con Warfarina redujo ligeramente (aproximadamente 1,7 segundos) el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de administración; los valores se normalizaron a los 15 días del tratamiento con Atorvastatina. Aunque solo se han comunicado muy raros casos de interacciones con anticoagulante clínicamente significativas, en los pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos se debe determinar el tiempo de protrombina tanto antes de iniciar el tratamiento con Atorvastatina como frecuentemente durante el mismo, a fin de garantizar que no se altere significativamente este parámetro. Tras confirmar la estabilidad del tiempo de protrombina, sus valores pueden controlarse a los intervalos habitualmente recomendados para pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si se interrumpe la administración de TRICARDIOL, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con Atorvastatina no se ha asociado a hemorragias ni cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

Tabla 1: Efecto de la coadministración de otros fármacos sobre la farmacocinética de Atorvastatina

Fármaco coadministrado y régimen posológico	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Cambio en el AUC ^a	Recomendación clínica [#]
Tipranavir 500 mg 2 veces/día Ritonavir 200 mg veces/día, 8 días (días 14 a 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	↑9,4 veces	TRICARDIOL está contraindicado en estos casos.
Telaprevir 750 mg 3 veces/día, 10 días	20 mg, DU	↑7,9 veces	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg 1 vez/día durante 28 días	↑8,7 veces	
Lopinavir 400 mg 2 veces/día Ritonavir 100 mg 2 veces/día, 14 días	20 mg 1 vez/día durante 4 días	↑5,9 veces	Sin recomendaciones específicas. En dosis de Atorvastatina superiores a 20 mg, se recomienda realizar un seguimiento clínico de estos pacientes.
Saquinavir 400 mg 2 veces/día Ritonavir (300 mg 2 veces/día los días 5-7, aumentado a 400 mg 2 veces/día el día 8), días 5-18, 30 minutos después de la dosis de Atorvastatina	40 mg 1 vez/día durante 4 días	↑3,9 veces	Sin recomendaciones específicas
Darunavir 300 mg 2 veces/día Ritonavir 100 mg 2 veces/día, 9 días	10 mg 1 vez/día durante 4 días	↑3,3 veces	Sin recomendaciones específicas

Itraconazol 200 mg 1 vez/día, 4 días	40 mg, DU	↑3,3 veces	Sin recomendaciones específicas
Fosamprenavir 700 mg 2 veces/día Ritonavir 100 mg 2 veces/día, 14 días	10 mg 1 vez/día durante 4 días	↑2,5 veces	Sin recomendaciones específicas
Fosamprenavir 1400 mg 2 veces/día, 14 días	10 mg 1 vez/día durante 4 días	↑2,3 veces	Sin recomendaciones específicas
Nelfinavir 1250 mg 2 veces/día, 14 días	10 mg 1 vez/día durante 28 días	↑1,7 veces ^	Sin recomendaciones específicas
Zumo de pomelo, 240 ml DU*	40 mg, DU	↑37 %	No se recomienda la ingestión concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo y Atorvastatina.
Diltiazem 240 mg 1 vez/día, 28 días	40 mg, DU	↑51 %	Se recomienda un adecuado seguimiento clínico de estos pacientes tras el inicio del tratamiento con Diltiazem o después de un ajuste de la dosis.
Eritromicina 500 mg 2 veces/día, 7 días	10 mg, DU	↑33 % ^	Se recomienda un adecuado seguimiento clínico de estos pacientes.
Amlodipina 10 mg, DU	80 mg, DU	↑18 %	Sin recomendaciones específicas.
Cimetidina 300 mg 4 veces/día, 2 semanas	10 mg 1 vez/día durante 4 días	↓menor del 1 %	Sin recomendaciones específicas.
Antiácidos de hidróxidos de aluminio y magnesio en suspensión, 30 ml 4 veces/día, 2 semanas	10 mg 1 vez/día durante 4 días	↓35 % ^	Sin recomendaciones específicas.
Efavirenz 600 mg 1 vez/día, 14 días	10 mg durante 3 días	↓41 %	Sin recomendaciones específicas.
Rifampicina 600 mg 1 vez/día, 7 días (coadministrado)	40 mg, DU	↑30 %	Si no puede evitarse la coadministración, se recomienda la coadministración simultánea de Atorvastatina y Rifampicina, con seguimiento clínico.
Rifampicina 600 mg 1 vez/día, 7 días (dosis separadas)	40 mg, DU	↓80 %	Se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.
Gemfibrozilo 600 mg 2 veces/día, 7 días	40 mg, DU	↑35 %	Se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg 1 vez/día, 7 días	40 mg, DU	↑3 %	Se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.
Boceprevir 800 mg 3 veces /día, 7 días	40 mg, DU	↑2,3 veces	Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis menor y seguimiento clínico de estos pacientes. La dosis de Atorvastatina no debe exceder la dosis diaria de 20 mg durante la coadministración de Boceprevir.

[&]Los datos presentados como cambio x veces representan una relación simple entre Atorvastatina en monoterapia y Atorvastatina coadministrada (es decir, 1 vez = sin cambio). Los datos presentados como cambio en % representan el porcentaje de diferencia relativo a Atorvastatina en monoterapia (es decir, 0 % = sin cambio).

[#]Ver Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de empleo y Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción para una explicación del significado clínico.

^{*}Contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados por la CYP3A4. La ingestión de un vaso de 240 ml de zumo de pomelo reduce también el AUC en un 20,4 % para el metabolito ortohidroxílico activo. Grandes cantidades de zumo de pomelo (1,2 Litros diarios durante 5 días) aumentaron el AUC de Atorvastatina 2,5 veces y el AUC de los productos activos (Atorvastatina y metabolitos).

[^]Actividad equivalente de Atorvastatina total.

El aumento se indica como "↑" y la disminución como "↓"

1 vez/día = una vez al día; DU = dosis única; 2 veces/día = dos veces al día; 3 veces/día = tres veces al día; 4 veces/día = cuatro veces al día.

Tabla 2: Efecto de Atorvastatina sobre la farmacocinética de otros fármacos coadministrados

Atorvastatina y régimen de administración	Fármaco coadministrado		
	Fármaco/dosis (mg)	Cambio en el AUC ^{&}	Recomendación clínica
80 mg 1 vez/día durante 10 días	Digoxina 0,25 mg 1 vez/día, 20 días	↑15 %	Se realizará un seguimiento clínico adecuado a los pacientes que toman Digoxina.
40 mg 1 vez/día durante 22 días	Anticonceptivos orales 1 vez/día, 2 meses - Noretisterona 1 mg - Etinilestradiol 35 µg	↑28 % ↑19 %	Sin recomendaciones específicas.
80 mg 1 vez/día durante 15 días	* Fenazona, 600 mg DU	↑3,0 %	
10 mg DU	Tipranavir 500 mg, 2 veces/día Ritonavir 200 mg, 2 veces /día/7 días	Sin cambios	
10 mg 1 vez/día durante 4 días	Fosemprenavir 1400 mg, 2 veces/día/14 días	↓27,0 %	
10 mg 1 vez/día durante 4 días	Tipranavir 700 mg, 2 veces/día Ritonavir 100 mg, 2 veces/día, 14 días	Sin cambios	

[&]Los datos presentados como cambio en % representan el porcentaje de diferencia relativo a Atorvastatina en monoterapia (es decir, 0 % = sin cambio)

^{*}La coadministración de dosis repetidas de Atorvastatina y Fenazona mostraron efectos mínimos o indetectables sobre el aclaramiento de Fenazona.

El aumento se indica como "↑" y la disminución como "↓"

1 vez/día = una vez al día; DU = dosis única; 2 veces/día = dos veces al día.

Ramipril: interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas

Combinaciones contraindicadas:

Los tratamientos extracorpóreos que impliquen el contacto de la sangre con superficies de carga negativa, como diálisis o hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (p. ej., membranas de poliacrilonitrilo) y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano, por el aumento de riesgo de reacciones anafilactoides graves (ver Contraindicaciones). Si se requiere dicho tratamiento,

debe considerarse el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase distinta de antihipertensivos.

Precauciones de uso:

- Sales de potasio, heparina, diuréticos ahorradores de potasio y otros principios activos que aumenten la potasemia (como antagonistas de la angiotensina II, Trimetoprima, Tacrolimus): Puede producirse hiperpotasemia y, por consiguiente, es necesario vigilar estrechamente la potasemia.

- Antihipertensivos (p. ej., diuréticos) y otras sustancias que pueden disminuir la presión arterial (p. ej., nitratos, antidepresivos tricíclicos, anestésicos, ingestión aguda de alcohol, Baclofeno, Alfuzosina, Doxazosina, Prazosina, Tamsulosina, Terazosina): Se debe anticipar un aumento del riesgo de hipotensión.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacodinámicas).

- Simpaticomiméticos vasopresores y otras sustancias (p. ej., Isoproterenol, Dobutamina, Dopamina, Epinefrina) que pueden reducir el efecto antihipertensivo de Ramipril: Se recomienda el control de la presión arterial.

- Alopurinol, inmunosupresores, corticosteroides, Procainamida, citostáticos y otras sustancias que puedan alterar el hemograma: Aumento de la probabilidad de reacciones hematológicas (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

- Sales de litio: Los inhibidores de la ECA pueden reducir la excreción de litio, por lo que puede aumentar la toxicidad de este elemento. Debe vigilarse la litemia.

- Antidiabéticos, incluida la insulina: Pueden producirse reacciones hipoglucémicas. Se recomienda el control de la glucemia.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Fertilidad:

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento (ver Contraindicaciones).

Embarazo:

TRICARDIOL está contraindicado durante el embarazo (ver Contraindicaciones).

No se recomienda el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

El uso de los inhibidores de la ECA está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo (ver Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Las pruebas epidemiológicas relacionadas con el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no han sido concluyentes; sin embargo no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A menos que el tratamiento continuado con inhibidores de la ECA se considere esencial, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deben recibir otros antihipertensivos con un perfil de seguridad establecido durante el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe

interrumpirse inmediatamente y, si es adecuado, comenzar 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 trimestre provoca fetotoxicidad humana (disfunción renal, oligohidramnios, retraso de la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia), (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Si la exposición a los inhibidores de la ECA ha tenido lugar a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda la vigilancia de la función renal y el cráneo mediante ecografía. Se debe vigilar cuidadosamente a los recién nacidos cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA, para detectar posible hipotensión, oliguria e hiperpotasemia (ver Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Durante el primer y el segundo trimestre del embarazo, solo se debe tomar el Ácido Acetilsalicílico en casos estrictamente necesarios.

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 diátesis hemorrágica u oclusión prematura del conducto arterioso.

No hay datos suficientes para respaldar o descartar la asociación del Ácido Acetilsalicílico con un aumento del riesgo de aborto. Además, tampoco hay datos que demuestren la asociación del Ácido Acetilsalicílico con malformaciones, aunque no puede descartarse un aumento del riesgo de gastrosquisis.

En un metaanálisis que incluyó 6 estudios de cohortes, 1 estudio aleatorizado y controlado y 15 estudios de casos y controles (Kozar et al., 2002) sobre la relación entre malformaciones y el tratamiento con Ácido Acetilsalicílico durante el primer trimestre del embarazo, no se observó un aumento significativo del riesgo de malformaciones (índice de probabilidad = 1,33; IC del 95 %: 0,94 – 1,89). En el estudio de cohortes más importante se incluyó aproximadamente a 15.000 mujeres embarazadas que habían tomado Ácido Acetilsalicílico durante el primer trimestre del embarazo.

Los estudios con animales demostraron toxicidad reproductiva respecto los principios activos Ácido Acetilsalicílico, Atorvastatina y Ramipril (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

Si mujeres que estén planeando quedarse embarazadas o que se encuentren en el primer o segundo trimestre del embarazo toman Ácido Acetilsalicílico, la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Durante el tercer trimestre del embarazo, con el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, el feto puede verse expuesto a:

- Toxicidad cardiopulmonar (cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar).
- Insuficiencia renal, que puede llevar a fallo renal y oligohidramnios.

La madre y el feto, al final del embarazo, pueden verse expuestos a:

- Posible prolongación de la hemorragia, un efecto antiagregante que puede producirse incluso a dosis bajas.

- Inhibición de las contracciones uterinas que conducirían a un retraso o prolongación del parto.

No se ha establecido la seguridad de Atorvastatina en mujeres embarazadas. No se han realizado ensayos clínicos controlados con Atorvastatina en mujeres embarazadas. Se han descrito raros casos de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los estudios con animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

El tratamiento de la madre con Atorvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato, un precursor de la biosíntesis de colesterol. La aterosclerosis es una enfermedad crónica y, por lo general, la retirada de los hipolipemiantes durante el embarazo debe tener poco efecto sobre el riesgo a largo plazo asociado a la hipercolesterolemia primaria.

Por estas razones, TRICARDIOL no debe utilizarse en mujeres embarazadas, que estén intentando quedarse embarazadas o que sospechen que lo están. El tratamiento con TRICARDIOL debe interrumpirse durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada (ver Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Lactancia:

Pequeñas cantidades de Ácido Acetilsalicílico y sus metabolitos pasan a la leche materna. No se sabe si Atorvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Además, se dispone de información insuficiente sobre el uso de Ramipril durante la lactancia materna (ver Propiedades farmacocinéticas).

Debido a las posibles reacciones adversas graves, las mujeres que tomen TRICARDIOL no deben amamantar (ver Contraindicaciones).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ni el Ácido Acetilsalicílico ni Atorvastatina tienen ningún efecto o tienen un efecto insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Debido al componente Ramipril, algunos efectos adversos (p. ej. Síntomas de descenso de la presión arterial como mareos) pueden disminuir la capacidad de concentración y reacción del paciente y, por consiguiente, constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son importantes (p. ej. Conducir un vehículo o manejar maquinaria).

Esto puede suceder sobre todo cuando se cambia de otro medicamento a este, o se aumenta la dosis. Por tanto, cuando se toma TRICARDIOL no es aconsejable conducir ni manejar maquinaria durante varias horas.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad:

TRICARDIOL solo debe ser prescrito como terapia de sustitución en pacientes controlados de forma adecuada con los monocomponentes administrados concomitantemente en dosis terapéuticas equivalentes.

La reacción adversa más común asociada al tratamiento con Ácido Acetilsalicílico, son las molestias gastrointestinales.

Las úlceras y las hemorragias son poco frecuentes (menos de 1 caso por 100). Las perforaciones del tracto gastrointestinal son muy raras (menos de 1 caso por 10.000). Si detecta heces negras o sangre en su vómito (signos de hemorragia gástrica severa).

Las reacciones adversas conocidas con la terapia con Ramipril incluyen tos seca persistente y reacciones debido a la hipertensión.

Las reacciones adversas asociadas a la terapia con Ramipril poco frecuentes (menos de 1 caso por 100) incluyen angioedema, insuficiencia renal y hepática. Se ha comunicado neutropenia y agranulocitosis raramente (menos de 1 caso por 1.000).

La mialgia (dolor muscular, espasmos musculares, hinchazón de las articulaciones) es una reacción adversa común con el tratamiento con estatinas.

La miopatía y la rabdomiólisis son raras (menos de 1 caso por 1.000). La monitorización de CK debe ser considerada como parte de la evaluación de los pacientes con niveles de CK significativamente elevados al momento basal (>5 x LNS).

En la base de datos de ensayos clínicos controlados con placebo sobre Atorvastatina, de los 16.066 pacientes tratados (8.755 con Atorvastatina frente a 7.311 con placebo) el 5,2 % de los que recibieron Atorvastatina abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas, en comparación con el 4,0 % de los tratados con placebo.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han comunicado elevaciones de las transaminasas séricas en pacientes que reciben Atorvastatina. Dichos cambios suelen ser transitorios y de carácter leve, y no requieren la interrupción del tratamiento. El 0,8 % de los pacientes que recibían Atorvastatina se produjeron elevaciones clínicamente importantes (>3 veces el LSN) de las transaminasas séricas. Tales elevaciones estaban relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes.

En el 2,5 % de los pacientes que recibían Atorvastatina se produjo un incremento de la creatinina cinasa (CK) superiores a 3 veces el LSN, similar a lo observado con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa en los ensayos clínicos. El 0,4 % de los pacientes tratados con Atorvastatina sufrieron un incremento superior a 10 veces el LSN (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Con algunas estatinas se han comunicado los siguientes acontecimientos adversos:

- Disfunción sexual.
- Depresión.
- Se han comunicado casos excepcionales de neumopatía intersticial, especialmente con el tratamiento a largo plazo (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- Diabetes mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucosa sanguínea en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l, IMC >30 kg/m², elevación de los triglicéridos, antecedentes de hipertensión arterial).

Tabla 3: Resumen tabulado de reacciones adversas.

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA.	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Ramipril	Atorvastatina	ASA
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia	Poco frecuente		
	Disminución del recuento de leucocitos incluidas neutropenia o agranulocitosis), disminución del recuento de eritrocitos, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento plaquetario (trombocitopenia)	Rara		
	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.			Rara
	Se observan hemorragias como epistaxis, hemorragia gingival, hemorragia cutánea o hemorragia genitourinaria, con una posible prolongación del tiempo de coagulación (Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Este efecto puede durar de 4 a 8 días tras la ingestión.			Rara
	Trombocitopenia		Rara	
	Mielosupresión, pancitopenia, anemia hemolítica.	No conocida		
	Trastornos gastrointestinales	Molestias gastrointestinales como pirosis, náuseas, vómitos, gastralgia y diarrea.		
Hemorragia gastrointestinal menor (microhemorragia)				Muy frecuentes
Dispepsia, náuseas, diarrea		Frecuente	Frecuente	
Vómitos		Frecuente	Poco frecuente	
Trastornos digestivos, malestar abdominal.		Frecuente		
Inflamación gastrointestinal		Frecuente		Poco frecuente
Estreñimiento		Poco frecuente	Frecuente	
Flatulencia			Frecuente	
Úlceras gastrointestinales				Poco frecuente
Hemorragia gastrointestinal			Poco frecuente	

	Anemia ferropénica por hemorragias gastrointestinales ocultas tras un uso a largo plazo.			Poco frecuente
	Dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis.		Poco frecuente	
	Pancreatitis (se han descrito casos muy excepcionales de muerte con inhibidores de la ECA), aumento de las enzimas pancreáticas, angioedema del intestino delgado, dolor abdominal superior (incluida gastritis), sequedad de boca.	Poco frecuente		
	Glositis	Rara		
	Perforación de una úlcera gastrointestinal. Informe inmediatamente a su médico si observa heces negras o sangre en vómitos (signos de hemorragia gástrica grave)			Muy rara
	Estomatitis aftosa	No conocida		
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo paroxístico, disnea grave, rinitis, congestión nasal.			Frecuente
	Dolor faringolaríngeo, epistaxis		Frecuente	
	Tos irritativa no productiva, bronquitis, sinusitis, disnea	Frecuente		
	Broncoespasmo (incluido empeoramiento del asma), congestión nasal.	Poco frecuente		
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis		Frecuente	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente	Frecuente	
	Mareos	Frecuente	Poco frecuente	
	Vértigo, ageusia	Poco frecuente		
	Parestesia, disgeusia	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Hipoestesia, amnesia		Poco frecuente	
	Neuropatía periférica		Rara	
	Temblor, trastorno del equilibrio	Rara		
	Isquemia cerebral (incluidos accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio), deterioro de las habilidades psicomotoras, sensación de quemazón, parosmia.	No conocida		

	Cefalea, mareos, hipoacusia, acúfenos y confusión mental.			No aplica (pueden ser síntomas de sobredosis. Ver Sobredosis)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema, en especial maculopapular	Frecuente		
	Reacciones cutáneas			Poco frecuente
	Urticaria, exantema, prurito, alopecia		Poco frecuente	
	Angioedema; en muy raras ocasiones, la obstrucción de las vías respiratorias por angioedema puede producir la muerte; prurito, hiperhidrosis	Poco frecuente		
	Edema angioneurótico, dermatitis ampollosa incluido eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica			Rara
	Dermatitis exfoliativa, urticaria, onicólisis	Rara		
	Reacción de fotosensibilidad	Muy rara		
	Eritema multiforme	No conocida		Muy rara
	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica	No conocida		
	Pénfigo, empeoramiento de la psoriasis, dermatitis psoriasiforme, exantema o exantema penfigoide o liquenoide, alopecia	No conocida		
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas		Frecuente	
	Reacciones alérgicas de la piel, las vías respiratorias, el tubo digestivo 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)			Rara
	Anafilaxia		Muy rara	
	Reacciones anafilácticas o anafilactoides, aumento de anticuerpos antinucleares	No conocida		
Trastornos hepato biliares	Hepatitis		Poco frecuente	
	Elevación de las enzimas hepáticas y/o de la bilirrubina conjugada	Poco frecuente		
	Colestasis		Rara	

	Ictericia colestásica, daño hepatocelular	Rara		
	Insuficiencia hepática		Muy rara	
	Elevación de los valores en las pruebas de función hepática			Muy rara
	Insuficiencia hepática aguda, hepatitis citolítica o colestásica (en muy raras ocasiones con desenlace mortal)	No conocida		
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal (incluida insuficiencia renal aguda), aumento de la diuresis, empeoramiento de una proteinuria previa, aumento de la urea sanguínea, aumento de la creatinina sanguínea	Poco frecuente		
	Insuficiencia renal			Muy rara
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperglucemia		Frecuente	
	Hiperpotasemia	Frecuente		
	Hipoglucemia		Poco frecuente	Muy rara
	Incremento ponderal		Poco frecuente	
	Anorexia	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Hiporexia	Poco frecuente		
	En dosis bajas, el ácido acetilsalicílico reduce la excreción de ácido úrico. En los pacientes predispuestos puede provocar crisis de gota			Muy rara
Hiponatremia	No conocida			
Trastornos psiquiátricos	Pesadillas, insomnio		Poco frecuente	
	Depresión, ansiedad, nerviosismo, inquietud, trastornos del sueño, incluida la somnolencia	Poco frecuente		
	Estado confusional	Rara		
	Trastornos de la atención	No conocida		
Trastornos oculares	Visión borrosa	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Trastornos visuales	Poco frecuente	Rara	
	Conjuntivitis	Rara		
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Rara	Poco frecuente	
	Hipoacusia	Rara		
	Pérdida de audición		Muy rara	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, espasmos musculares	Frecuente	Frecuente	
	Dolores en las extremidades, inflamación articular, dolor de espalda		Frecuente	

	Artralgia	Poco frecuente	Frecuente	
	Dolor cervical, fatiga muscular		Poco frecuente	
	Miopatía, miosítis, rabdomiólisis, tendinopatía a veces complicada por rotura		Rara	
	Miopatía necrotizante inmunomediada (Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo)		No conocida	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil transitoria, disminución de la libido	Poco frecuente		
	Ginecomastia	No conocida	Muy rara	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico, fatiga	Frecuente	Poco frecuente	
	Pirexia	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Malestar, edema periférico		Poco frecuente	
	Astenia	Rara	Poco frecuente	
Exploraciones complementarias	Anomalías en las pruebas de función hepática, aumento de la creatina cinasa en sangre		Frecuente	
	Presencia de leucocitos en la orina		Poco frecuente	
Trastornos Cardiacos	Isquemia miocárdica (incluidos angina de pecho o infarto de miocardio), taquicardia, arritmia, palpitaciones y edema periférico	Poco frecuente		
	Hipotensión ortostática, síncope	Frecuente		
	Rubefacción	Poco frecuente		
	Estenosis vascular, hipoperfusión, vasculitis	Rara		
	Fenómeno de Raynaud	No conocida		

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión al notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de farmacovigilancia de la ANMAT.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Atorvastatina

No se dispone de un tratamiento específico para la sobredosis de Atorvastatina. En caso de sobredosis, se deben tratar los síntomas del paciente y aplicar las medidas de soporte que sean necesarias. Deben realizarse pruebas de función hepática y vigilar los niveles séricos de CK. Dado que Atorvastatina se une ampliamente a proteínas plasmáticas, la hemodiálisis no aumentará significativamente el aclaramiento de Atorvastatina.

Ramipril

Los síntomas asociados a la sobredosis de inhibidores de la ECA pueden ser vasodilatación periférica excesiva (con marcada hipotensión y shock), bradicardia, alteraciones electrolíticas e insuficiencia renal. Se seguirá estrechamente al paciente; el tratamiento será sintomático y de soporte. Las medidas indicadas son la desintoxicación primaria (lavado gástrico, administración de adsorbentes) y medidas para restaurar la estabilidad hemodinámica, como la administración de agonistas alfa-1 adrenérgicos o angiotensina II (angiotensinamida). Ramiprilato, el metabolito activo de Ramipril, se elimina mal de la circulación general con la hemodiálisis.

Ácido acetilsalicílico

En sobredosis crónicas de Ácido Acetilsalicílico, predominan los síntomas del sistema nervioso central como somnolencia, mareos, confusión o náuseas (salicilismo). Por otro lado, la intoxicación aguda por Ácido Acetilsalicílico implica una alteración grave del equilibrio ácido-básico. Incluso en dosis terapéuticas, el aumento de la frecuencia respiratoria provoca alcalosis respiratoria, que se compensa con un aumento de la excreción renal de hidrogenocarbonato para mantener el pH normal de la sangre. Con dosis tóxicas, la compensación ya no es suficiente y el pH sanguíneo disminuye, al igual que la concentración de hidrogenocarbonato. La $p\text{CO}_2$ del plasma puede ser normal. El trastorno parece una acidosis metabólica, aunque es una combinación de acidosis respiratoria y metabólica. Las causas son: 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, acúfenos, náuseas, vómitos, alteración de la visión y la audición, cefaleas, mareos y desorientación. La intoxicación grave (superior a 400 $\mu\text{g/ml}$) puede provocar delirio, temblor, dificultad respiratoria, 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, el estadio 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 vigilar 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 el equilibrio 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 vigilar la bioquímica sanguínea (valor del pH, pCO₂, bicarbonato, potasio, etc.). Los casos graves pueden necesitar hemodiálisis.

Si se sospecha una sobredosis, se mantendrá al paciente en observación durante 24 horas, ya que la aparición de los síntomas y los niveles plasmáticos de salicilatos puede tardar varias horas.

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.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Niños Pedro Elizalde: (011) 4300-2115.

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-3330-160

PRESENTACIONES (*):

TRICARDIOL 100/20/2,5: Estuches conteniendo Blisters Aluminio/Aluminio conteniendo 28 cápsulas duras con cuerpo y tapa opacos de color gris claro, con la impresión "AAR 100/20/2.5"

TRICARDIOL 100/20/5: Estuches conteniendo Blisters Aluminio/Aluminio conteniendo 28 cápsulas duras con tapa opaca de color rosado pálido y cuerpo opaco de color gris claro, con la impresión "AAR 100/20/5"

TRICARDIOL 100/20/10: Estuches conteniendo Blisters Aluminio/Aluminio conteniendo 28 cápsulas duras con tapa y cuerpo opacos de color rosado pálido, con la impresión "AAR 100/20/10".

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 15 y 30°C.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y 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

Director Técnico: Pablo M. Kearney - Farmacéutico.

Producto elaborado por:

FERRER INTERNACIONAL S.A.

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

Fecha última revisión:

(*) Nota: El blister utilizado por el producto es de orientada (OPA)/aluminio/polivinilcloruro (PVC), identificación para el paciente se los identifica como



KEARNEY Pablo Martín
CUIL 20221670141



Ferrer Argentina S.A.
CUIT 30694454409
presidencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

álcula de poliamida
nes prácticos de
minio.

TRICARDIOL 100/20/2,5
Ácido Acetilsalicílico 100 mg / Atorvastatina 20 mg / Ramipril 2,5 mg Cápsulas duras

**PROYECTO DE RÓTULO
ENVASE PRIMARIO**



FLEITES Susana Mabel
CUIL 23178172484

PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO:

TRICARDIOL 100/20/2,5
Ácido Acetilsalicílico 100 mg / Atorvastatina 20 mg / Ramipril 2,5 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta

Industria Española

TEXTO A INCOPORAR EN EL BLISTER EN FORMA INDEPENDIENTE POR CADA
DOSIS / BURBUJA DEL BLISTER:

TRICARDIOL
100mg/20mg/2,5mg
Ácido Acetilsalicílico / Atorvastatina / Rampril

Lote: ##### V:MM/AA


anmat anmat
COMAS Virginia Edith
CUIL 27273026792

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

TRICARDIOL 100/20/5
Ácido Acetilsalicílico 100 mg / Atorvastatina 20 mg / Ramipril 5 mg Cápsulas duras

PROYECTO DE RÓTULO
ENVASE PRIMARIO


anmat
FLEITES Susana Mabel
CUIL 23178172484

PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO:

TRICARDIOL 100/20/5
Ácido Acetilsalicílico 100 mg / Atorvastatina 20 mg / Ramipril 5 mg
Cápsulas duras

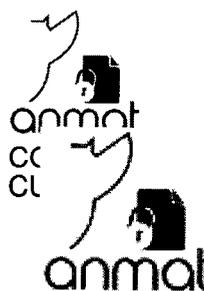
Venta bajo receta

Industria Española

TEXTO A INCOPORAR EN EL BLISTER EN FORMA INDEPENDIENTE POR CADA
DOSIS / BURBUJA DEL BLISTER:

TRICARDIOL
100mg/20mg/5mg
Ácido Acetilsalicílico / Atorvastatina / Rampril

Lote: ##### V:MM/AA



CHIALE Carlos Alberto
Edith 20120911113
92

TRICARDIOL 100/20/10
Ácido Acetilsalicílico 100 mg / Atorvastatina 20 mg / Ramipril 10 mg Cápsulas duras

PROYECTO DE RÓTULO
ENVASE PRIMARIO


anmat
FLEITES Susana Mabel
CUIL 23178172484

PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO:

TRICARDIOL 100/20/10
Ácido Acetilsalicílico 100 mg / Atorvastatina 20 mg / Ramipril 10 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta

Industria Española

TEXTO A INCOPORAR EN EL BLISTER EN FORMA INDEPENDIENTE POR CADA
DOSIS / BURBUJA DEL BLISTER:

TRICARDIOL
100mg/20mg/10mg
Ácido Acetilsalicílico / Atorvastatina / Rampril

Lote: ##### V:MM/AA


anmat
COMAS Virginia Edith
CUIL 27273026792


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

TRICARDIOL 100/20/2,5

**Ácido Acetilsalicílico 100 mg / Atorvastatina 20 mg / Ramipril 2,5 mg
Cápsulas duras**

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO:

TRICARDIOL 100/20/2,5

Ácido Acetilsalicílico 100 mg / Atorvastatina 20 mg / Ramipril 2,5 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta

Industria Española

FORMULAS CUALICUANTITATIVAS:

Cada cápsula contiene:

Ácido Acetilsalicílico 100,0 mg

Atorvastatina 20,0 mg

Como 21,69 mg de Atorvastatina cálcica trihidrato

Ramipril 2,5 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Carboximetilalmidón sódico de tipo A, Talco, Hipromelosa, Lactosa monohidrato, Almidón pregelatinizado 1500, Carbonato de calcio, Hidroxipropilcelulosa, Polisorbato 80, Crospovidona tipo A, Sílice coloidal anhidra, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio (CI 77891), Talco, Lecitina (Soya), Goma de xantano, Óxido de hierro amarillo (CI 77492), Citrato de trietilo, Povidona, Óxido de hierro negro (CI 77499), Fumarato de estearilo y sodio y Gelatina.

PRESENTACIONES (*):

TRICARDIOL 100/20/2,5: Estuches conteniendo Blisters Aluminio/Aluminio conteniendo 28 cápsulas duras con cuerpo y tapa opacos de color gris claro, con la impresión "AAR 100/20/2.5"

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 15 y 30°C.

LOTE:

VENCIMIENTO:

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y
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

Director Técnico: Pablo M. Kearney - Farmacéutico.

Producto elaborado por: **FERRER INTERNACIONAL S.A.**

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

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Fecha última revisión:

anmat

KEARNEY Pablo Martín
CUIL 20221670141

(*) Nota: El blister utilizado par el producto es de película de poliamida orientada (OPA)/aluminio/polivinilcloruro (PVC), para que los prácticos de identificación para el paciente se los identifica como Aluminio/Aluminio.

anmat

Ferrer Argentina S.A.
CUIT 30694454409
presidencia

TRICARDIOL 100/20/5

Ácido Acetilsalicílico 100 mg / Atorvastatina 20 mg / Ramipril 5 mg
Cápsulas duras

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO:

TRICARDIOL 100/20/5

Ácido Acetilsalicílico 100 mg / Atorvastatina 20 mg / Ramipril 5 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta

Industria Española

FORMULAS CUALICUANTITATIVAS:

Cada cápsula contiene:

Ácido Acetilsalicílico 100,0 mg

Atorvastatina 20,0 mg

Como 21,69 mg de Atorvastatina cálcica trihidrato

Ramipril 5,0 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Carboximetilalmidón sódico de tipo A, Talco, Hipromelosa, Lactosa monohidrato, Almidón pregelatinizado 1500, Carbonato de calcio, Hidroxipropilcelulosa, Polisorbato 80, Crospovidona tipo A, Sílice coloidal anhidra, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio (CI 77891), Talco, Lecitina (Soya), Goma de xantano, Óxido de hierro amarillo (CI 77492), Citrato de trietilo, Povidona, Óxido de hierro negro (CI 77499), Fumarato de estearilo y sodio, Gelatina y Óxido de hierro rojo (CI 77491).

PRESENTACIONES (*):

TRICARDIOL 100/20/5: Estuches conteniendo Blisters Aluminio/Aluminio conteniendo 28 cápsulas duras con tapa opaca de color rosado pálido y cuerpo opaco de color gris claro, con la impresión "AAR 100/20/5"

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 15 y 30°C.

LOTE:

VENCIMIENTO:

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y
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

Director Técnico: Pablo M. Kearney - Farmacéutico.

Producto elaborado por: **FERRER INTERNACIONAL S.A.**

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

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Fecha última revisión:



KEARNEY Pablo Martín
CUIL 20221670141

(*) Nota: El blister utilizado par el producto es de película de poliamida orientada (OPA)/aluminio/polivinilcloruro (PVC), para los cuales prácticos de identificación para el paciente se los identifica como Aluminio/Aluminio.

anmat

Ferrer Argentina S.A.
CUIT 30694454409
presidencia

TRICARDIOL 100/20/10

Ácido Acetilsalicílico 100 mg / Atorvastatina 20 mg / Ramipril 10 mg
Cápsulas duras

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO:

TRICARDIOL 100/20/210

Ácido Acetilsalicílico 100 mg / Atorvastatina 20 mg / Ramipril 10 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta

Industria Española

FORMULAS CUALICUANTITATIVAS:

Cada cápsula contiene:

Ácido Acetilsalicílico	100,0 mg
Atorvastatina	20,0 mg
Como 21,69 mg de Atorvastatina cálcica trihidrato	
Ramipril	10,0 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Carboximetilalmidón sódico de tipo A, Talco, Hipromelosa, Lactosa monohidrato, Almidón pregelatinizado 1500, Carbonato de calcio, Hidroxipropilcelulosa, Polisorbato 80, Crospovidona tipo A, Sílice coloidal anhidra, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio (CI 77891), Talco, Lecitina (Soya), Goma de xantano, Óxido de hierro amarillo (CI 77492), Citrato de trietilo, Povidona, Óxido de hierro negro (CI 77499), Fumarato de estearilo y sodio, Gelatina y Óxido de hierro rojo (CI 77491).

PRESENTACIONES (*):

TRICARDIOL 100/20/10: Estuches conteniendo Blisters Aluminio/Aluminio conteniendo 28 cápsulas duras con tapa y cuerpo opacos de color rosado pálido, con la impresión "AAR 100/20/10".

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 15 y 30°C.

LOTE:

VENCIMIENTO:

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y
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

Director Técnico: Pablo M. Kearney - Farmacéutico.

Producto elaborado por: **FERRER INTERNACIONAL S.A.**

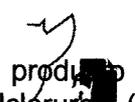
Buscalla 1-9 08173-Sant Cugat del Vallès (Barcelo

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Fecha última revisión:

anmat

KEARNEY Pablo Martín
CUIL 20221670141

anmat

Ferrer Argentina S.A.
CUIT 30694454409
presidencia

anmat

(* Nota: El blister utilizado para el producto es de película de poliamida orientada (OPA)/aluminio/polivinilcloruro (PVC), pero a fines prácticos de identificación para el paciente se los identifica como Aluminio/Aluminio.



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

22 de mayo de 2019

DISPOSICIÓN N° 4121

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 58953

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000379-16-0

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
ASPIRINA 100 mg - RAMIPRIL 2,5 mg - ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 21,69 mg - CAPSULA DURA	655997
ASPIRINA 100 mg - RAMIPRIL 5 mg - ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 21,69 mg - CAPSULA DURA	656000
ASPIRINA 100 mg - RAMIPRIL 10 mg - ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 21,69 mg - CAPSULA DURA	656013



SERRESE Fernando Ezequiel
CUIL 20351122480

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Buenos Aires, 17 DE MAYO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 4121

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58953

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: FERRER ARGENTINA SA

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7371

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: TRICARDIOL 100/20/2,5

Nombre Genérico (IFA/s): ASPIRINA - RAMIPRIL - ATORVASTATINA
CALCICA TRIHIDRATO

Concentración: 100 mg - 2,5 mg - 21,69 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

ASPIRINA 100 mg - RAMIPRIL 2,5 mg - ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 21,69 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 83 mg POLVO
 CARBOXIMETIL ALMIDON SODICO 15 mg POLVO
 TALCO 8,996 mg POLVO
 ALCOHOL POLIVINILICO 10,9248 mg POLVO
 LECITINA DE SOJA 0,48 mg POLVO
 GOMA XANTHAN 0,1152 mg POLVO
 LACTOSA MONOHIDRATO 73,61 mg POLVO
 CARBONATO DE CALCIO 59,2 mg POLVO
 HIDROXIPROPILCELULOSA 6 mg POLVO
 POLISORBATO 80 2 mg POLVO
 CROSPVIDONA(TIPO A) 12 mg POLVO
 SILICE COLOIDAL ANHIDRA 2 mg POLVO
 ESTEARATO DE MAGNESIO 1,5 mg POLVO
 HIPROMELOSA 2910/6 cP 2,4948 mg POLVO
 HIPROMELOSA 15 CP 0,8311 mg POLVO
 HIPROMELOSA 2910/3 cP 2 mg POLVO
 CITRATO DE TRIETILO 0,5372 mg POLVO
 POVIDONA 0,1662 mg POLVO
 FUMARATO DE ESTEARILO SODICO 0,5 mg POLVO
 OXIDO DE HIERRO NEGRO (CI N°77499) 0,0515 mg POLVO
 CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 200) 77 mg POLVO
 DIOXIDO DE TITANIO 7,8143 mg POLVO
 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,189 mg POLVO
 GELATINA 94,363 mg CÁPSULA
 DIOXIDO DE TITANIO 1,6 mg CÁPSULA
 OXIDO DE HIERRO NEGRO (CI N°77499) 0,036 mg CÁPSULA
 ALMIDON PREGELATINIZADO 61 mg POLVO

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU + ALU OPA/ALU/PVC

Contenido por envase primario: 7 CAPSULAS POR BLISTER.

Contenido por envase secundario: 4 BLISTERS CONTENIENDO 7 CAPSULAS CADA UNO.

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C10BX06

Acción terapéutica: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, otras combinaciones.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Está indicado para la prevención de accidentes cardiovasculares en aquellos pacientes en los que esté indicado el uso combinado de Atorvastatina, Ramipril y Ácido Acetilsalicílico.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
FERRER INTERNACIONAL, S.A.	BUSCALLA 1-9 08173-SANT CUGAT DEL VALLES (BARCELONA)	BARCELONA	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
FERRER INTERNACIONAL, S.A.	BUSCALLA 1-9 08173-SANT CUGAT DEL VALLES (BARCELONA)	BARCELONA	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
FERRER INTERNACIONAL, S.A	BUSCALLA 1-9 08173-SANT CUGAT DEL VALLES (BARCELONA)	BARCELONA	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO FERRER ARGENTINA S.A.	1654/12	ARISMENDI 2441/43	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de origen: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de procedencia del producto: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

Nombre comercial: TRICARDIOL 100/20/5

Nombre Genérico (IFA/s): ASPIRINA - RAMIPRIL - ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO

Concentración: 100 mg - 5 mg - 21,69 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
ASPIRINA 100 mg - RAMIPRIL 5 mg - ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 21,69 mg

Excipiente (s)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Aisina
Aisina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

LECITINA DE SOJA 0,48 mg POLVO
 GOMA XANTHAN 0,1152 mg POLVO
 LACTOSA MONOHIDRATO 73,61 mg POLVO
 ALMIDON PREGELATINIZADO 61 mg POLVO
 CARBONATO DE CALCIO 59,2 mg POLVO
 HIDROXIPROPILCELULOSA 6 mg POLVO
 POLISORBATO 80 2 mg POLVO
 CROSPROVIDONA(TIPO A) 12 mg POLVO
 SILICE COLOIDAL ANHIDRA 2 mg POLVO
 ESTEARATO DE MAGNESIO 1,5 mg POLVO
 HIPROMELOSA 2910/6 cP 2,4948 mg POLVO
 HIPROMELOSA 15 CP 0,8311 mg POLVO
 HIPROMELOSA 2910/3 cP 2 mg POLVO
 CITRATO DE TRIETILO 0,5372 mg POLVO
 POVIDONA 0,1662 mg POLVO
 FUMARATO DE ESTEARILO SODICO 0,5 mg POLVO
 OXIDO DE HIERRO NEGRO (CI N°77499) 0,0515 mg POLVO
 CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 200) 74,5 mg POLVO
 DIOXIDO DE TITANIO 7,7707 mg POLVO
 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,2326 mg POLVO
 GELATINA 94,166 mg CÁPSULA
 DIOXIDO DE TITANIO 1,72 mg CÁPSULA
 OXIDO DE HIERRO NEGRO (CI N°77499) 0,023 mg CÁPSULA
 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,09 mg CÁPSULA
 CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 83 mg POLVO
 CARBOXIMETIL ALMIDON SODICO 15 mg POLVO
 TALCO 8,996 mg POLVO
 ALCOHOL POLIVINILICO 10,9248 mg POLVO

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU + ALU OPA/ALU/PVC

Contenido por envase primario: 7 CAPSULAS POR BLISTER.

Contenido por envase secundario: 4 BLISTERS CONTENIENDO 7 CAPSULAS CADA UNO.

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C10BX06

Acción terapéutica: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, otras combinaciones.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Está indicado para la prevención de accidentes cardiovasculares en aquellos pacientes en los que esté indicado el uso combinado de Atorvastatina, Ramipril y Ácido Acetilsalicílico.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
FERRER INTERNACIONAL, S.A.	BUSCALLA 1-9 08173-SANT CUGAT DEL VALLES (BARCELONA)	BARCELONA	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
FERRER INTERNACIONAL, S.A.	BUSCALLA 1-9 08173-SANT CUGAT DEL VALLES (BARCELONA)	BARCELONA	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
FERRER INTERNACIONAL, S.A.	BUSCALLA 1-9 08173-SANT CUGAT DEL VALLES (BARCELONA)	BARCELONA	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO FERRER ARGENTINA S.A.	1654/12	ARISMENDI 2441/43	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de origen: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de procedencia del producto: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

Nombre comercial: TRICARDIOL 100/20/10

Nombre Genérico (IFA/s): ASPIRINA - RAMIPRIL - ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO

Concentración: 100 mg - 10 mg - 21,69 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

ASPIRINA 100 mg - RAMIPRIL 10 mg - ATORVASTATINA CALCICA TRIHIDRATO 21,69 mg

Excipiente (s)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

GOMA XANTHAN 0,1152 mg POLVO
LACTOSA MONOHIDRATO 73,61 mg POLVO
ALMIDON PREGELATINIZADO 61 mg POLVO
CARBONATO DE CALCIO 59,2 mg POLVO
HIDROXIPROPILCELULOSA 6 mg POLVO
POLISORBATO 80 2 mg POLVO
CROSPVIDONA(TIPO A) 12 mg POLVO
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 2 mg POLVO
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,5 mg POLVO
HIPROMELOSA 2910/6 cP 2,4948 mg POLVO
HIPROMELOSA 15 CP 0,8311 mg POLVO
HIPROMELOSA 2910/3 cP 2 mg POLVO
CITRATO DE TRIETILO 0,5372 mg POLVO
POVIDONA 0,1662 mg POLVO
FUMARATO DE ESTEARILO SODICO 0,5 mg POLVO
OXIDO DE HIERRO NEGRO (CI N°77499) 0,0515 mg POLVO
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 200) 69,5 mg POLVO
DIOXIDO DE TITANIO 7,6743 mg POLVO
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,329 mg POLVO
GELATINA 93,84 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO 1,92 mg CÁPSULA
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,24 mg CÁPSULA
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 83 mg POLVO
CARBOXIMETIL ALMIDON SODICO 15 mg POLVO
TALCO 8,996 mg POLVO
ALCOHOL POLIVINILICO 10,9248 mg POLVO
LECITINA DE SOJA 0,48 mg POLVO

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU + ALU OPA/ALU/PVC

Contenido por envase primario: 7 CAPSULAS POR BLISTER.

Contenido por envase secundario: 4 BLISTERS CONTENIENDO 7 CAPSULAS CADA UNO.

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C10BX06

Acción terapéutica: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, otras combinaciones.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Está indicado para la prevención de accidentes cardiovasculares en aquellos pacientes en los que esté indicado el uso combinado de Atorvastatina, Ramipril y Ácido Acetilsalicílico.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
FERRER INTERNACIONAL, S.A.	BUSCALLA 1-9 08173-SANT CUGAT DEL VALLES (BARCELONA)	BARCELONA	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
FERRER INTERNACIONAL, S.A.	BUSCALLA 1-9 08173-SANT CUGAT DEL VALLES (BARCELONA)	BARCELONA	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
FERRER INTERNACIONAL, S.A.	BUSCALLA 1-9 08173-SANT CUGAT DEL VALLES (BARCELONA)	BARCELONA	ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

d) Control de calidad:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO FERRER ARGENTINA S.A.	1654/12	ARISMENDI 2441/43	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de origen: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

País de procedencia del producto: ESPAÑA (REINO DE ESPAÑA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000379-16-0



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA