



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-06903297-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-06903297-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma FERRER INTERNACIONAL S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRINOMIA / ACIDO ACETILSALISILICO - SIMVASTATINA – RAMIPRIL, Forma Farmacéutica y Concentración: CAPSULAS DURAS / ACIDO ACETILSALISILICO 100 mg - SIMVASTATINA 40 mg - RAMIPRIL 2,5 mg; ACIDO ACETILSALISILICO 100 mg - SIMVASTATINA 40 mg - RAMIPRIL 5 mg y ACIDO ACETILSALISILICO 100 mg - SIMVASTATINA 40 mg - RAMIPRIL 10 mg; aprobada por Certificado N° 56.821.

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma FERRER INTERNACIONAL S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TRINOMIA / ACIDO ACETILSALISILICO - SIMVASTATINA – RAMIPRIL, Forma Farmacéutica y Concentración: CAPSULAS DURAS / ACIDO ACETILSALISILICO 100 mg - SIMVASTATINA 40 mg - RAMIPRIL 2,5 mg; ACIDO ACETILSALISILICO 100 mg - SIMVASTATINA 40 mg - RAMIPRIL 5 mg y ACIDO ACETILSALISILICO 100 mg - SIMVASTATINA 40 mg - RAMIPRIL 10 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2019-82286540-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-82286662-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-82286737-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.821, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2019-06903297-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE RÓTULO

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

Industria Española

Venta bajo receta

TRINOMIA 100 mg/ 40 mg/ 2,5 mg

Cada cápsula dura contiene:

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

Presentaciones:

Envases conteniendo 7 cápsulas (*).

Conservación:

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

Lote:

Vencimiento:

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56821

LABORATORIOS FERRER ARGENTINA S.A.

Arizmendi 2441. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Teléfono / Fax: 4522-2574

Directora Técnica: Virginia E. Comas - Farmacéutica.

Producto elaborado por:

FERRER INTERNACIONAL S.A.

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

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

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

IF-2019-07287932-APN-DGA#ANMAT

SUSANA FLEURY
APODERADO
FERRER ARGENTINA S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-06903297 ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.12 08:05:46 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.12 08:05:47 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO

TRINOMIA ÁCIDO ACETILSALICÍLICO SIMVASTATINA RAMIPRIL CÁPSULAS DURAS

Industria Española

Venta bajo receta

FORMULAS CUALICUANTITATIVAS:

TRINOMIA 100 mg/ 40 mg/ 2,5 mg

Cada cápsula dura contiene:

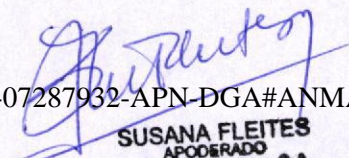
Ácido acetilsalicílico	100,000 mg
Celulosa microcristalina 101	20,000 mg
Almidón glicolato sódico de tipo A	3,750 mg
Talco	9,250 mg
Opadry AMB White OY-B-28920	6,250 mg
Simvastatina	40,000 mg
Lactosa monohidrato	90,000 mg
Almidón pregelatinizado 1500	37,559 mg
Ácido ascórbico	10,000 mg
Ácido cítrico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

TRINOMIA 100 mg/ 40 mg/ 5 mg

Cada cápsula dura contiene:

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

IF-2019-07287932-APN-DGA#ANMAT


SUSANA FLEITES
APODERADO
FERRER ARGENTINA S.A.

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

TRINOMIA 100 mg/ 40 mg/ 10 mg

Cada cápsula dura contiene:

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

Acción terapéutica:

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

Indicaciones:

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

Propiedades Farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:

Ácido acetilsalicílico:

El ácido acetilsalicílico inhibe de forma irreversible la agregación plaquetaria. Este efecto en las plaquetas se debe a la acetilación de la ciclooxigenasa, que inhibe de forma irreversible la síntesis del tromboxano A2 (una prostaglandina que favorece la agregación plaquetaria y la vasoconstricción) en las plaquetas. Este efecto es permanente y suele durar toda la vida de una plaqueta (aproximadamente 8 días). Paradójicamente, el ácido acetilsalicílico también inhibe la síntesis de la prostaciclina (una prostaglandina que inhibe la agregación plaquetaria, pero con efectos vasodilatadores) en las células endoteliales de los vasos sanguíneos; este efecto es

IF-2019-07287932-APN-DGA#ANMAT

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

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

Simvastatina:

Después de la ingestión oral, la simvastatina se transporta activamente al interior de los hepatocitos por el transportador OATP1B1 y tiene una potente actividad inhibiendo la HMG-CoA reductasa (3 hidroxil-3- metilglutaril CoA reductasa). Esta enzima cataliza la conversión del HMG-CoA a mevalonato, un paso inicial y limitante de la biosíntesis del colesterol.

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

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

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

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

IF-2019-07287932-APN-DGA#ANMAT

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

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

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada:

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

Ramipril:

Mecanismo de acción:

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

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

IF-2019-07287932-APN-DGA#ANMAT

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

Efectos farmacodinámicos:

Propiedades antihipertensivas:

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

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

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

Insuficiencia cardíaca:

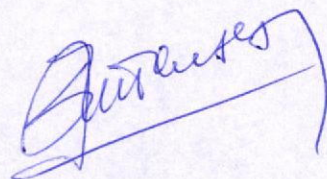
Además del tratamiento convencional con diuréticos y glucósidos cardíacos opcionales, se ha demostrado que ramipril es eficaz en pacientes con insuficiencia cardíaca de clases II-IV de la New-York Heart Association. El fármaco tuvo efectos beneficiosos sobre la hemodinámica cardíaca (disminución de las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

Seguridad y eficacia clínica:

Prevención cardiovascular/nefroprotección:

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

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



IF-2019-07287932-APN-DGA#ANMAT

Estudio HOPE: Principales resultados

	Ramipril	Placebo	Riesgo relativo (Intervalo de confianza al 95 %)	Valor de p
	%	%		
Todos los pacientes	n = 4.645	N = 4.652		
Eventos principales combinados	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
<i>Infarto de miocardio</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
<i>Muerte por causas cardiovasculares</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
<i>Ictus</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Variables secundarias				
<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 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

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

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

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

Prevención secundaria tras infarto agudo de miocardio

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

IF-2019-07287932-APN-DGA#ANMAT

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 - 20 minutos (ácido acetilsalicílico) o al cabo de 0,3 - 2 horas, respectivamente (salicilato total).

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

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

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

Simvastatina:

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

Absorción:

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

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

Distribución:

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

Eliminación:

IF-2019-07287932-APN-DGA#ANMAT

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

Ramipril:

Absorción:

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

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

Distribución:

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

Metabolismo:

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

Eliminación:

La eliminación de los metabolitos es fundamentalmente renal.

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

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

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

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

IF-2019-07287932-APN-DGA#ANMAT

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

Datos preclínicos sobre seguridad:

Ácido acetilsalicílico:

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

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

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

Simvastatina:

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

Ramipril:

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

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

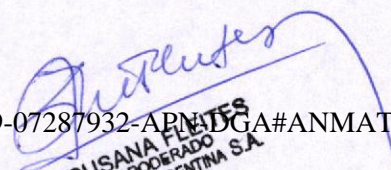
Como expresión de la actividad farmacodinámica del ramipril, se ha observado un marcado aumento del aparato yuxtglomerular en el perro y el mono a partir de dosis diarias de 250 mg/kg/día. La rata, el perro y el mono toleraron dosis diarias de 2, 2,5 y 8 mg/kg/día, respectivamente, sin efectos nocivos.

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

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

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

IF-2019-07287932-APN/DGA#ANMAT


SUSANA FERRER
APODERADO
FERRER ARGENTINA S.A.

Posología y forma de administración:

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

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

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

Poblaciones especiales:

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

- Si el clearance de creatinina es ≥ 60 mL/min, la dosis máxima diaria de ramipril es de 10 mg;

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

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

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

Pacientes con polimorfismo SLCO1B1

Los portadores del gen SLCO1B1 alelo e.521T C tienen actividad transportadora OATP1B1 más baja. La exposición media (AUC) del principal metabolito activo ácido de simvastatina es 120% en los portadores heterocigotos (CT) del alelo C y 221% en los portadores homocigotos (CC) en relación a portadores homocigotos (TT). El alelo C tiene una frecuencia de 18% en la población europea. En los pacientes con el plimorfismo SLCO1B1 existe riesgo de una mayor exposición a simvastatina, que puede conducir a un mayor riesgo de rabdomiolisis (ver sección advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

Método de administración:

Trinomia cápsulas duras se administra por vía oral.

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

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

Evite beber zumo de pomelo cuando tome Trinomia.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes, a otros salicilatos o a cualquier otro inhibidor de la ECA (enzima convertora de la angiotensina).

- En caso de antecedentes de crisis asmática u otra reacción alérgica al ácido salicílico y a otros analgésicos/antiinflamatorios no esteroideos.

IF-2019-07287932-APN-DGA#ANMAT

- Úlceras intestinales y gástricas agudas.
- Hemofilia y otros trastornos de la coagulación.
- Insuficiencia hepática y renal graves.
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Tratamiento concomitante con metotrexato en dosis semanales iguales o superiores a 15 mg.
- Hepatopatía activa o elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas.
- Embarazo y lactancia.
- Administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del VIH, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona).
- Administración concomitante de gemfibrozilo, otros fibratos (excepto fenofibrato), ciclosporina, danazol, amiodarona y verapamilo.
- Antecedentes de angioedema (hereditario, idiopático o debido a un angioedema previo con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARAs II]).
- Tratamientos extracorpóreos que lleven al contacto de la sangre con superficies de carga negativa.
- Estenosis bilateral importante de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en caso de que funcione un solo riñón.
- El ramipril no debe emplearse en pacientes en situación de hipotensión o de inestabilidad hemodinámica.
- Niños y adolescentes menores de 18 años

Advertencias y Precauciones:

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

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

Se han reportado casos raros de miopatía necrotizante inmunomediada durante o después del tratamiento con estatinas.

La miopatía necrotizante inmunomediada se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal y elevación de CPK, que persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas.

Miopatía/rabdomiólisis:

Disminución de la función de proteínas transportadoras

Simvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, causa ocasionalmente miopatía, que se manifiesta como dolor, sensibilidad a la presión o

IF-2019-07287932-APN-DGA#ANMAT

debilidad musculares con valores de creatina quinasa (CK) superiores a diez veces el límite superior normal (LSN). La miopatía a veces toma la forma de rhabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria y muy raras veces se han producido muertes. El riesgo de miopatía aumenta con niveles altos en plasma de actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa.

La disminución de la actividad de proteínas transportadoras de aniones orgánicos (OATP) hepáticas puede aumentar la exposición sistémica a simvastatina y aumentar el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis. Esta reducción de la función hepática puede ocurrir como resultado de la inhibición por medicamentos (por ejemplo, ciclosporina) o en pacientes que son portadores del genotipo SLCO 1B1 alelo c.521T>C.

Los pacientes portadores del alelo c.521T>C del gen SLCO 1B1, que codifica una proteína OATP1B1 menos activa, tienen una mayor exposición sistémica a simvastatina y un riesgo incrementado de miopatía. El riesgo de dosis altas (80mg) de simvastatina relacionados con miopatía es de aproximadamente 1% en general, sin pruebas genéticas. En base a los resultados del ensayo SEARCH, los portadores del alelo homocigoto C (también denominado CC) tratados con 80 mg de simvastatina tienen un riesgo del 15% de miopatía en un año mientras que el riesgo en los portadores del alelo C heterocigoto (TC) es del 1,5%. El riesgo correspondiente es de 0,3% en los pacientes que tienen el genotipo más común (TT) (Ver sección propiedades farmacocinéticas.). Si se encuentra disponible, se debe considerar realizar un genotipo para conocer la presencia del alelo C, como parte de la evaluación del riesgo-beneficio antes de prescribir 80 mg de simvastatina y evitar dosis altas para los pacientes que tengan el genotipo CC. Sin embargo, la ausencia de este gen en el genotipo no excluye que la miopatía pueda ocurrir.

Determinación de la creatina quinasa

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

Mientras dure el tratamiento

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

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

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

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

Se recomienda precaución al combinar simvastatina con diltiazem.

Debe evitarse tomar simvastatina con zumo de pomelo.

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

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

Enfermedad intersticial pulmonar:

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

Efectos hepáticos:

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

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

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

Embarazo:

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

Pacientes con un riesgo particular de hipotensión:

Pacientes con alta activación del sistema renina- angiotensina-aldosterona: En pacientes con activación del sistema renina-aldosterona-angiotensina, es necesaria la supervisión médica con monitorización de la presión arterial para reducir el riesgo de un descenso pronunciado agudo de la presión arterial y un deterioro de la función renal debido a la inhibición de la ECA, por ejemplo en el caso de: pacientes con hipertensión severa

pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva descompensada
pacientes con impedimento al flujo de llenado o vaciado ventricular izquierdo hemodinámicamente relevante (por ejemplo, estenosis aórtica o mitral)
pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal con un segundo riñón funcionando
pacientes con depleción de líquidos o sales, real o posible (incluidos los pacientes con diuréticos)
pacientes con cirrosis hepática y/o ascitis
pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión.
Insuficiencia cardíaca transitoria o persistente posterior a IM
Pacientes con riesgo de isquemia cardíaca o cerebral en caso de hipotensión aguda:
La fase inicial del tratamiento requiere una supervisión médica especial.

Cirugía:

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

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

Control de la función renal:

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

Angioedema:

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

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

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

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

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización:

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

Hiperpotasemia:

Se ha observado hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido el ramipril. Entre los pacientes con riesgo de hiperpotasemia se encuentran: pacientes con insuficiencia renal, pacientes mayores de 70 años, pacientes con diabetes mellitus no controlada o en tratamiento con sales de potasio, diuréticos que retienen potasio y otros principios activos que elevan el potásico plasmático, o en condiciones tales como deshidratación, descompensación cardíaca aguda o acidosis metabólica. Si se considera apropiado el uso concomitante de cualquiera de los agentes mencionados, se recomienda la determinación periódica del potasio sérico.

Neutropenia/agranulocitosis:

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

Diferencias étnicas:

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

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

Tos:

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

Excipientes:

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

Interacciones medicamentosas:

Ácido acetilsalicílico: interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas:

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

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

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

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

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

IF-2019-07287932-APN-DGA#ANMAT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Simvastatina: interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas:

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

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

Cuando se administran concomitantemente simvastatina y fenofibrato, no hay indicios de que el riesgo de miopatía exceda la suma de los riesgos individuales de

IF-2019-07287932-APN-DGA#ANMAT

cada fármaco. No hay datos adecuados disponibles de farmacovigilancia y farmacocinéticos de otros fibratos.

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

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

Interacciones relacionadas con la CYP3A4:

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

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

Ciclosporina: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, especialmente con dosis altas de simvastatina (véanse las secciones 4.3 y 4.4). Trinomia está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina (dosis máxima de simvastatina 10 mg/día). Aunque no se conoce completamente el mecanismo, se ha demostrado que ciclosporina aumenta el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. El aumento del AUC de simvastatina ácida se debe probablemente, en parte, a la inhibición de la CYP3A4.

IF-2019-07287932-APN-DGA#ANMAT

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

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

Amiodarona y verapamilo: El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de amiodarona o verapamilo con dosis altas de simvastatina. En un estudio clínico en curso, se ha comunicado miopatía en el 6 % de los pacientes que recibían simvastatina 80 mg y amiodarona. Un análisis de los estudios clínicos disponibles demostró una incidencia de miopatía de aproximadamente un 1 % en pacientes que recibían simvastatina 40 mg u 80 mg y verapamilo. En un estudio farmacocinético, la administración concomitante con verapamilo resultó en un aumento de 2,3 veces en la exposición de simvastatina ácida, probablemente debido, en parte, a la inhibición de la CYP3A4. Por tanto, Trinomia está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con amiodarona o verapamilo (dosis máxima de simvastatina 20 mg/día), a menos que sea posible que el beneficio clínico supere el aumento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

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

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

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

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

IF-2019-07287932-APN-DGA#ANMAT

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

Ramipril - Interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas:

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

Precauciones de empleo:

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

Embarazo y Lactancia:

IF-2019-07287932-APN-DGA#ANMAT

Embarazo: Trinomia está contraindicado durante el embarazo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

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

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

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

Reacciones adversas:

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

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Poco frecuentes:	Reacciones cutáneas.
Muy raros:	Eritema multiforme.
Trastornos del sistema inmunológico Raros:	Reacciones alérgicas de la piel, las vías respiratorias, el tubo gastrointestinal y el sistema cardiovascular, sobre todo en pacientes asmáticos (con los siguientes posibles síntomas: reducción de la presión arterial, disnea, rinitis, congestión nasal, choque anafiláctico, edema de Quincke).
Trastornos hepatobiliares Muy raros:	Elevación de las pruebas de función hepática.
Trastornos renales y urinarios Muy raros:	Insuficiencia renal.
Trastornos metabólicos y nutricionales Muy raros:	- Hipoglucemia. - En dosis bajas, el ácido acetilsalicílico reduce la excreción de ácido úrico. En los pacientes predispuestos puede provocar crisis de gota.

Con algunas estatinas se han comunicado los siguientes efectos adversos:

- Miopatía necronizante inmunomediada (frecuencia desconocida)
- Trastornos del sueño, incluyendo insomnio y pesadillas
- Pérdida de memoria
- Disfunción sexual
- Depresión
- Casos excepcionales de enfermedad intersticial pulmonar, especialmente con tratamientos de larga duración.

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

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

Tabla 2: Reacciones adversas registradas con simvastatina

muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, < 1/10); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, < 1/100); raras ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), desconocidas (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles)

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

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

Tabla 3: Reacciones adversas registradas con ramipril muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), desconocidas (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles)	
Trastornos cardiacos Poco frecuentes:	Isquemia miocárdica, incluidos angina de pecho o infarto de miocardio, taquicardia, arritmia, palpitaciones, edema periférico.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Poco frecuentes: Raros:	Eosinofilia. Disminución del recuento de leucocitario (incluyendo neutropenia o agranulocitosis), disminución del recuento de eritrocitario, disminución de hemoglobina, disminución del recuento de plaquetas.
Desconocido:	Insuficiencia de la médula ósea, pancitopenia, anemia hemolítica.

IF-2019-07287932-APN-DGA#ANMAT

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

IF-2019-07287932-APN-DGA#ANMAT

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

Notificaciones de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/aplicaciones/fvg_eventos_adversos_nuevo/ind.ex.html

IF-2019-07287932-APN-DGA#ANMAT

Sobredosificación:

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 es una alteración grave del equilibrio ácido-básico. Incluso dentro del margen de las dosis terapéuticas, el aumento de la frecuencia respiratoria provoca alcalosis respiratoria, que se compensa con un aumento de la excreción renal del hidrógeno carbonato para mantener el pH normal de la sangre. Con dosis tóxicas, la compensación ya no es suficiente y el pH de la sangre disminuye al igual que la concentración del hidrógeno carbonato. La pCO₂ del plasma puede ser normal. Aparentemente es una acidosis metabólica, aunque es una combinación de acidosis respiratoria y metabólica. Las causas son las siguientes: dificultad de la respiración por dosis tóxicas, acumulación de ácido, en parte por el descenso de la eliminación renal (ácido sulfúrico y fosfórico, además de ácido salicílico, ácido láctico, ácido acetoacético y otros), por alteración grave del metabolismo de los carbohidratos. Además, se observa un desequilibrio electrolítico y pérdidas importantes de potasio.

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

- Tratamiento de la intoxicación: El espectro de opciones terapéuticas para la intoxicación por ácido acetilsalicílico se determina por la intensidad, la etapa y los síntomas clínicos de la intoxicación. Corresponden a los procedimientos estándar para reducir la absorción de la sustancia, equilibrar la hidratación y los electrolitos y controlar la afectación de la regulación térmica y la función respiratoria. El tratamiento se centra en las maniobras que aceleran la eliminación y normalizan el equilibrio electrolítico y ácido-básico. Además de infusiones de bicarbonato sódico y cloruro de potasio, también se administran diuréticos. El pH de la orina debe ser básico para que aumente el grado de ionización del ácido acetilsalicílico y, como consecuencia, disminuya la resorción tubular. Se recomienda controlar la bioquímica sanguínea (valor del pH, pCO₂, bicarbonato, potasio, etc.). Los casos graves pueden necesitar hemodiálisis.

Simvastatina:

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

Ramipril:

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

II (angiotensinamida). El ramiprilato, metabolito activo del ramipril, se elimina con dificultad de la circulación general por hemodiálisis.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 // 4658-7777 // 0800-333-0160.
- Hospital Fernández: (011) 4808-2655 // 4801-7767

Presentaciones:

Envases conteniendo 7, 14 y 28 cápsulas.

Conservación:

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

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

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 56821**

LABORATORIOS FERRER ARGENTINA S.A.

Arizmendi 2441. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Teléfono / Fax: 4522-2574

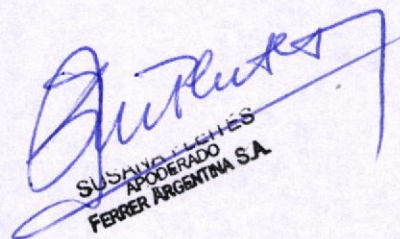
Directora Técnica: Virginia E. Comas - Farmacéutica.

Producto elaborado por:

FERRER INTERNACIONAL S.A.

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

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


SUSANOLLECHÉS
APODERADO
FERRER ARGENTINA S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-06903297 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 27 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.12 08:06:12 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.12 08:06:15 -03'00'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Trinomia 100mg/40mg/2.5 mg cápsulas duras

Trinomia 100mg/40mg/5 mg cápsulas duras

Trinomia 100mg/40mg/10 mg cápsulas duras

Ácido acetilsalicílico/Simvastatina/Ramipril

Lea toda esta guía antes de empezar a tomar TRINOMIA, y cada vez que renueve su receta. Es posible que haya nueva información en la misma.

Esta información no reemplaza en absoluto la consulta con su médico y el asesoramiento de éste acerca de su situación médica y su tratamiento.

- 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 a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Trinomia y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Trinomia
3. Cómo tomar Trinomia
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Trinomia
6. Información adicional

1. QUÉ ES TRINOMIA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Trinomia cápsulas duras contiene tres principios activos Ácido acetilsalicílico, simvastatina y ramipril.

- El ácido acetilsalicílico pertenece al grupo de medicamentos llamados antiagregantes plaquetarios que ayudan a prevenir que las células sanguíneas se peguen entre sí y formen un coágulo de sangre.
- La simvastatina pertenece a un grupo de medicamentos llamados estatinas que se utilizan para reducir las concentraciones de colesterol total, colesterol "malo" (colesterol LDL) y unas sustancias grasas llamadas triglicéridos que circulan por la sangre. Además, la simvastatina eleva las concentraciones del colesterol "bueno" (colesterol HDL).

Mientras toma este medicamento debe seguir una dieta reductora del colesterol.

- El ramipril pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la ECA (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) que actúan disminuyendo la producción en el organismo de unas sustancias que podrían aumentar su presión

sanguínea; relajando y ensanchando sus vasos sanguíneos y haciendo más fácil para su corazón el bombeo de la sangre por su cuerpo.

Trinomia se utiliza en pacientes en los cuales está indicado el uso combinado de las tres sustancias (ácido acetilsalicílico, simvastatina y ramipril) al mismo tiempo, para minimizar el riesgo de sufrir un accidente cardiovascular.

2. ANTES DE TOMAR TRINOMIA

No tome Trinomia

- Si es alérgico (hipersensible) al ácido acetilsalicílico o a otros salicilatos.
- Si es alérgico (hipersensible) al ramipril o a cualquier otro medicamento inhibidor de la ECA.

Los síntomas de una reacción alérgica pueden incluir la erupción cutánea, problemas para tragar o respirar, hinchazón de los labios, la cara, la garganta o la lengua.

- Si es alérgico (hipersensible) a la simvastatina o a cualquiera de los demás componentes de Trinomia.
- Si ha tenido ataques de asma u otras reacciones de hipersensibilidad a ciertos medicamentos para el dolor, fiebre o inflamación (salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos) en el pasado.
- Si tiene úlceras de estómago o intestinales agudas.
- Si tiene un alto riesgo de sangrado (hemofilia).
- Si sufre alguna enfermedad del corazón que no está suficientemente controlada (insuficiencia cardíaca severa).
- Si toma 15 mg o más de metotrexato por semana.
- Si tiene problemas en el hígado.
- Si está embarazada o en periodo de lactancia.
- Si está tomando alguno de los siguientes medicamentos

Itraconazol o ketoconazol (medicamentos para las infecciones por hongos).

Eritromicina, claritromicina, o telitromicina (antibióticos para infecciones).

Inhibidores de la proteasa del VIH como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir (inhibidores de la proteasa del VIH se usan para las infecciones del virus del SIDA).

Nefazodona (medicamento para la depresión).

Fibratos como gemfibrozilo y bezafibrato (medicamentos para reducir el colesterol)

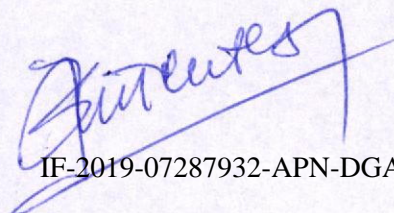
Ciclosporina (un medicamento de uso frecuente en pacientes con trasplante de órganos).

Danazol (hormona producida por el hombre que se utiliza para tratar la endometriosis).

Amiodarona (medicamento utilizado para el latido irregular del corazón)

Verapamilo (medicamento para la presión arterial alta, dolor de pecho relacionado con enfermedades del corazón, u otros tipos de enfermedades del corazón)

- Si alguna vez ha tenido una reacción alérgica grave llamada "angioedema". Los síntomas incluyen picor, urticaria, manchas rojas en las manos, pies y garganta, hinchazón de la garganta y la lengua, hinchazón alrededor de los ojos y los labios, dificultad para respirar y tragar.



- Si está sometido a diálisis o cualquier otro tipo de filtración de la sangre. Dependiendo de la máquina que se utilice, Trinomia puede no ser adecuado para usted.
- Si padece problemas en sus riñones cuando la sangre que llega a sus riñones está reducida (estenosis de la arteria renal).
- Si su presión sanguínea es anormalmente baja o inestable. Su médico necesitará valorar esto.
- Si es menor de 18 años de edad.

No tome Trinomia si le puede aplicar alguna de las condiciones anteriores. Si no está usted seguro, hable con su médico antes de tomar Trinomia.

Tenga especial cuidado con Trinomia

Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar su medicamento:

- Si es alérgico a otros medicamentos para el dolor o antiinflamatorios, a otros medicamentos para el reumatismo u otras sustancias que causan alergias.
- Si tiene otras alergias (por ejemplo, reacciones en la piel, picor, urticaria).
- Si usted tiene asma bronquial, fiebre del heno, inflamación de las mucosas nasales (pólipos nasales) o enfermedades pulmonares crónicas.
- Si está tomando un tratamiento simultáneo con medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre (por ejemplo los derivados de la cumarina o heparina, con la excepción del tratamiento con bajas dosis de heparina).
- Si ha tenido úlceras estomacales o intestinales o sangrado en el pasado.
- Antes de operaciones o pequeñas intervenciones, como la extracción dental, porque puede haber una mayor tendencia al sangrado. Es posible que tenga que dejar de tomar Trinomia por un tiempo corto.
- Si tiene riesgo de sufrir gota, ya que el ácido acetilsalicílico puede reducir la excreción de ácido úrico. Bajo ciertas circunstancias, este medicamento puede causar un ataque de gota.
- Si tiene un fallo respiratorio severo.
- Si bebe grandes cantidades de alcohol.
- Si sufre problemas de corazón, de hígado o de riñón. Trinomia podría no ser adecuado para usted.
- Su médico le deberá realizar un análisis de sangre antes de empezar a tomar Trinomia. Esto es para comprobar lo bien que funciona su hígado.
- Si tiene una alteración genética denominada polimorfismo SLCO1B1. En este caso podría tener mayor riesgo de presentar miopatía, es decir, dolores musculares.
- Su médico también puede querer hacerle análisis de sangre para comprobar lo bien que funciona su hígado después de empezar a tomar Trinomia.
- Si ha perdido muchas sales minerales o fluidos (por haber estado vomitando, haber tenido diarrea, haber sudado más de lo normal, haber estado con una dieta baja en sal, haber tomado diuréticos durante mucho tiempo o haber estado en diálisis).
- Si va a someterse a un tratamiento para reducir su alergia a las picaduras de abeja o de avispa (desensibilización)
- Si tiene grandes cantidades de potasio en su sangre (mostrado en resultados de análisis de sangre).

- Si tiene una enfermedad del colágeno vascular tales como la escleroderma o lupus sistémico eritematoso.

Si le puede aplicar alguna de las condiciones anteriores (o no está seguro), hable con su médico antes de tomar Trinomia.

Consulte a su médico inmediatamente si presenta dolor, sensibilidad a la presión o debilidad de los músculos inexplicables. Esto se debe a que en raras ocasiones, los problemas musculares pueden ser graves, incluyendo fallo muscular lo que produce daño renal, y muy raramente se han producido muertes.

El riesgo de fallo muscular es mayor en determinados pacientes.

Informe a su médico si alguna de las siguientes situaciones le afecta a usted:

o si consume grandes cantidades de alcohol

o si tiene problemas de riñón

o si tiene problemas de tiroides

o si tiene más de 70 años de edad

o si alguna vez ha tenido problemas musculares durante el tratamiento con medicamentos que reducen del colesterol llamados "estatinas" o fibratos

o si usted o un familiar cercano tiene un problema muscular hereditario.

o si usted presenta un polimorfismo SLCO1B1, ya que existe el riesgo de una mayor exposición a simvastatina, que puede conducir a un mayor riesgo de fallo muscular que puede producir daño renal, y muy raramente puede producir muerte.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizando recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Esto es debido a que Trinomia puede afectar a la acción de otros medicamentos.

También, otros medicamentos pueden afectar a la acción de Trinomia.

Trinomia contiene ácido acetilsalicílico y esta sustancia puede afectar a la acción de otros medicamentos. También algunos medicamentos pueden afectar a la acción del ácido acetilsalicílico.

Por favor, comuníquese a su médico si está usando alguno de los siguientes medicamentos que pueden aumentar el riesgo de padecer efectos secundarios:

- Los medicamentos anticoagulantes (por ejemplo, la cumarina y la heparina) y los medicamentos que disuelven los coágulos de sangre pueden aumentar el riesgo de sangrado.

Preste especial atención a los signos de hemorragia interna y externa (por ejemplo, hematomas) antes de empezar a tratarse con estos medicamentos.

- Otros inhibidores de la agregación plaquetaria (medicamentos que inhiben la cohesión o adherencia de las plaquetas en la sangre evitando la formación de coágulos) como la ticlopidina y el clopidogrel, que pueden aumentar el riesgo de sangrado.

- Los medicamentos que contienen cortisona o sustancias equivalentes a la cortisona como la prednisolona (con la excepción de los productos que se aplican sobre la piel o en tratamiento con cortisona para la enfermedad de Addison) aumentan el riesgo de sangrado en el tracto gastrointestinal.

- Otros medicamentos para el dolor o la inflamación (analgésicos no esteroideos como el ibuprofeno o indometacina) y otros medicamentos para el reumatismo que en general aumentan el riesgo de sangrado y úlceras gastrointestinales.

- Medicamentos para reducir el nivel de glucosa en sangre (antidiabéticos) que pueden causar niveles bajos de glucosa en la sangre.

- Digoxina (un medicamento utilizado en problemas de corazón).

- Metotrexato (para el tratamiento del cáncer y ciertas enfermedades reumáticas).

- El ácido valproico para el tratamiento de ataques de convulsiones (epilepsia).

- Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (para el tratamiento de depresiones) pueden aumentar el riesgo de sangrado en el tracto gastrointestinal.

Por favor, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos ya que pueden disminuir el efecto del ácido acetilsalicílico:

- Medicamentos que resultan en una mayor excreción de orina (diuréticos, antagonistas de la aldosterona como la espironolactona y canrenoato, diuréticos de asa como la furosemida).

- Medicamentos que promueven la excreción de ácido úrico (por ejemplo, probenecid y benzbromarona).

Trinomia contiene simvastatina y esta sustancia también puede afectar a la acción de otros medicamentos. También algunos medicamentos pueden afectar a la acción de la simvastatina.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos que pueden incrementar el riesgo de problemas musculares (algunos de ellos ya han sido enumerados en la sección anterior "No tome Trinomia")

- Ciclosporina (un medicamento de uso frecuente en pacientes con trasplante de órganos).

- Danazol (una hormona sintética utilizada para tratar la endometriosis).

- Medicamentos como itraconazol o ketoconazol (medicamentos para infecciones por hongos).

- Fibratos como gemfibrozilo y bezafibrato (medicamentos para reducir el colesterol).

- Eritromicina, claritromicina, telitromicina o ácido fusídico (medicamentos para infecciones bacterianas).

- Inhibidores de la proteasa del VIH como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir (medicamentos para el SIDA).

- Nefadozona (un medicamento para la depresión).

- Amiodarona (un medicamento utilizado para el ritmo del corazón irregular).

- Verapamilo o diltiazem (medicamentos para la presión sanguínea alta, dolor de pecho relacionado con enfermedades del corazón, u otros tipos de enfermedades del corazón)

Así como con los medicamentos ya mencionados anteriormente, informe a su médico, en especial, si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos para prevenir la formación de coágulos de sangre, tales como warfarina, fenprocumona o acenocumarol (anticoagulantes).

- Fenofibrato (otro medicamento para bajar el colesterol).

- Niacina (otro medicamento para bajar el colesterol).

Trinomia contiene ramipril y esta sustancia también puede afectar a la acción de otros medicamentos. También algunos medicamentos pueden afectar a la acción de ramipril.

Por favor, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos ya que éstos pueden aumentar el riesgo de padecer efectos secundarios:

- Medicamentos utilizados para aliviar el dolor y la inflamación (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como ibuprofeno o indometacina).
- Medicamentos para el tratamiento del cáncer (quimioterapia).
- Medicamentos para evitar el rechazo de órganos después de un trasplante tales como la ciclosporina.
- Diuréticos tales como la furosemida.
- Medicamentos que pueden aumentar la cantidad de potasio en la sangre, como la espironolactona, triamtereno, amilorida, sales de potasio y heparina (para hacer la sangre más líquida).
- Medicamentos esteroideos para la inflamación tales como la prednisolona.
- Alopurinol (utilizado para disminuir el ácido úrico en su sangre).
- Procainamida (para problemas del ritmo del corazón).

Informe a su médico si ha tomado o está tomando alguno de los siguientes medicamentos, ya que estos pueden hacer que ramipril funcione mal:

- Medicamentos utilizados para aliviar el dolor y la inflamación (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como ibuprofeno o indometacina).
- Medicamentos utilizados para el tratamiento de la presión sanguínea baja, shock, insuficiencia cardíaca, asma o alergias tales como efedrina, noradrenalina o adrenalina.

Su médico necesitará comprobar su presión sanguínea.

Por favor, informe a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos, ya que éstos pueden verse afectados por ramipril:

- Medicamentos para tratar la diabetes, tales como medicamentos para disminuir la glucosa e insulina.

Ramipril puede reducir su cantidad de azúcar en sangre.

Vigile estrechamente su cantidad de azúcar en sangre mientras está tomando Trinomia.

- El litio (para tratar problemas de salud mental). Ramipril puede aumentar la cantidad de litio en su sangre.

Su médico controlará estrechamente sus niveles de litio en sangre.

Si alguna de las anteriores condiciones le puede aplicar (o no está seguro), hable con su médico antes de tomar Trinomia.

Toma de Trinomia con los alimentos y bebidas

El alcohol aumenta el riesgo de padecer úlceras de estómago e intestino y sangrado. Además, el alcohol puede tener efectos aditivos con medicamentos utilizados para disminuir la presión arterial. Por lo tanto, no se recomienda beber alcohol mientras esté tomando Trinomia.

El zumo de pomelo contiene uno o más componentes que alteran la forma en que el cuerpo usa algunos medicamentos, incluyendo a Trinomia. Por ello debe evitar el consumo de zumo de pomelo.

Trinomia debe tomarse, preferiblemente, por la noche después de cenar.

Embarazo y lactancia

No debe tomar Trinomia si está embarazada, si está tratando de quedarse embarazada o si piensa que pueda estar embarazada.

Si queda embarazada mientras está tomando Trinomia, deje de tomarlo de inmediato y póngase en contacto con su médico.

Si está planeando quedar embarazada, deberá cambiar antes a un tratamiento alternativo adecuado.

No debe tomar Trinomia si está en periodo de lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Mientras está tomando Trinomia puede sentirse mareado. Esto es más probable que ocurra cuando deje de tomar otros medicamentos para tomar Trinomia, o bien si aumenta la dosis de Trinomia.

Si esto ocurre, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Trinomia

Trinomia contiene un azúcar llamado lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR TRINOMIA

Siga exactamente las instrucciones de administración de Trinomia indicadas por su médico.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Cuando extraiga las cápsulas de Trinomia del blister, siga los pasos que se indican e ilustran en la tarjeta que se adjunta al prospecto de Trinomia.

- Extraiga las cápsulas separando la lámina inferior del blister.
- No presione las cápsulas a través de la lámina del blister.
- No separe la lámina del blister hasta que necesite tomar una cápsula.

Toma de este medicamento

- Tome este medicamento por vía oral, preferiblemente por la noche después de cenar.

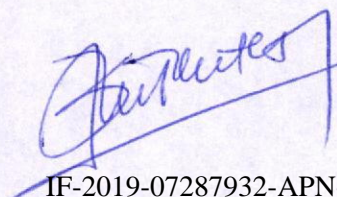
- Tragüe las cápsulas enteras y con líquido.

- No abra, triture ni mastique las cápsulas.

Cuánto medicamento tomar

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

Su médico determinará la dosis adecuada para usted, dependiendo de su condición, su tratamiento actual y su estado de riesgo personal.



Si toma más Trinomia del que debiera

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

Consulte inmediatamente a su médico o diríjase al servicio de urgencias del hospital más próximo o comuníquese con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas:(011) 4654-6648 // 4658-7777 // 0800-333-0160.
- Hospital Fernández: (011) 4808-2655 // 4801-7767

. No conduzca hasta el hospital, pida que alguien le lleve o llame a una ambulancia. Lleve con usted el envase del medicamento. Así su médico sabrá lo que ha tomado.

Si olvidó tomar Trinomia

- Si olvidó tomar una dosis, tome su dosis normal cuando le corresponda la siguiente.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Trinomia

Por favor, no interrumpa el tratamiento con Trinomia.

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

La evaluación de las reacciones adversas se encuentran agrupadas, según frecuencia, en:

Muy frecuentes afectan a entre 1 de cada 10 pacientes

Frecuentes afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes

Poco frecuentes afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes

Raras afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes

Muy raras afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes

Desconocidas la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Deje de tomar Trinomia y diríjase inmediatamente a un médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves, puede usted necesitar tratamiento médico urgente:

Precauciones y advertencias: Se han reportado casos raros de miopatía necronizante inmunomediada durante o después del tratamiento con estatinas. La miopatía necronizante inmunomediada se caracteriza clínicamente por la debilidad muscular proximal y elevación de CPK, que persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas.

Miopatía necronizante inmunomediada (frecuencia desconocida)

- En muy raras ocasiones, se ha informado de heces negras o vómitos de sangre (signo de hemorragia grave en el estómago).

- En raras ocasiones, se ha informado de reacciones de hipersensibilidad de la piel, del tracto respiratorio, del tracto gastrointestinal y del sistema cardiovascular, especialmente en el caso de pacientes con asma. Pueden aparecer los siguientes síntomas de la enfermedad presión arterial baja, ataques de dificultad en la respiración, rinitis, congestión nasal, shock alérgico, hinchazón de la cara, la lengua y la laringe (edema de Quincke).

- Se ha informado de sangrado grave en raras o muy raras veces, así como de hemorragia cerebral, especialmente en pacientes con hipertensión arterial no controlada y/o en tratamiento simultáneo con anticoagulantes (medicamentos que inhiben la coagulación de la sangre) lo que puede ser mortal.

- Dolor muscular, sensibilidad a la presión, debilidad o calambres musculares. En raras ocasiones, estos problemas musculares pueden ser graves, incluyendo fallo muscular lo que produce daño renal, y muy raramente se han producido muertes.

- En raras ocasiones se han descrito reacciones de hipersensibilidad (alérgicas), incluyendo:

- Hinchazón de la cara, lengua y garganta que causan dificultad al respirar.
- Intenso dolor muscular normalmente en los hombros y caderas.
- Erupción cutánea con debilidad de los músculos de los miembros y del cuello.
- Dolor o inflamación de las articulaciones.
- Inflamación de los vasos sanguíneos.
- Hematomas atípicos, erupciones cutáneas e hinchazón, urticaria, sensibilidad de la piel a la luz del sol, fiebre, sofocos.
- Dificultad en la respiración y malestar general.
- Síndromeseudolúpico (incluyendo erupción cutánea, trastornos en las articulaciones, y efectos en las células de la sangre).

- En raras ocasiones, inflamación del hígado con coloración amarillenta de la piel y los ojos, picor, orina de color oscuro o heces de color pálido, insuficiencia hepática (muy rara).

- Raramente, inflamación del páncreas, a menudo con dolor abdominal intenso.

- Con poca frecuencia, hinchazón de la cara, labios o garganta que puede hacer difícil tragar o respirar, así como picor y sarpullidos. Esto puede ser síntoma de una reacción alérgica grave a Trinomia.

- Reacciones de la piel graves, incluyendo erupción, úlceras en su boca, empeoramiento de una enfermedad de la piel preexistente, enrojecimiento, ampollas o desprendimiento de la piel (como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o eritema multiforme).

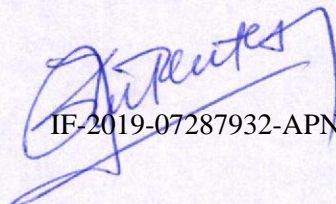
-Miopatía necronizante inmunomediada (frecuencia desconocida)

Informe a su médico inmediatamente si experimenta:

- Ritmo del corazón rápido, irregular o fuertes latidos del corazón (palpitaciones), dolor en el pecho, opresión en el pecho o más problemas graves incluyendo ataque al corazón y derrame cerebral.

- Dificultad para respirar o tos. Estos podrían ser signos de problemas pulmonares.

- Aparición de moratones con más facilidad, hemorragias más prolongadas de lo normal, cualquier signo de sangrado (por ejemplo, sangrado de las encías), manchas moradas en la piel o tener infecciones más fácilmente de lo normal, dolor



de garganta y fiebre, sentirse cansado, débil, mareado o tener la piel pálida. Estos pueden ser signos de problemas en la sangre o en la médula ósea.

- Dolor de estómago fuerte que puede llegar a hasta su espalda. Esto podría ser un signo de pancreatitis (inflamación del páncreas).

- Fiebre, escalofríos, cansancio, pérdida de apetito, dolor de estómago, náuseas, coloración amarillenta de la piel o los ojos (ictericia). Estos pueden ser signos de problemas en el hígado como la hepatitis (inflamación del hígado) o daño del hígado.

Los efectos secundarios con el ácido acetilsalicílico, simvastatina o ramipril solos son:

Por favor, informe a su médico si alguno de los siguientes efectos adversos se agrava o persiste después de varios días.

Ácido acetilsalicílico

Muy frecuentes:

- Molestias gastrointestinales tales como ardor de estómago, náuseas, vómitos, dolor de estómago y diarrea.

- Pérdida de sangre insignificante por el tracto gastrointestinal (micro-sangrado).

Poco frecuentes:

- Hemorragia gastrointestinal y úlceras.

- Después de la administración a largo plazo de Trinomia, la anemia por falta de hierro puede ocurrir debido a las pérdidas ocultas de sangre en el tracto gastrointestinal.

- Pueden ocurrir úlceras gastrointestinales, pero muy rara vez perforan el revestimiento intestinal.

- Inflamación gastrointestinal.

- Reacciones de la piel.

Raros a muy raros:

- Sangrados tales como sangrado por la nariz, sangrado de las encías, sangrado de la piel o sangrado en el tracto urinario y órganos reproductores que también pueden tener un tiempo de sangrado prolongado. Este efecto puede persistir de 4 a 8 días después del tratamiento.

Muy raros:

- Aumento de los valores del hígado.

- Trastornos de la función del riñón.

- Reducción de la glucosa en sangre (hipoglucemia).

- El ácido acetilsalicílico en dosis pequeñas reduce la excreción de ácido úrico.

Para los pacientes con riesgo, esto puede causar un ataque de gota en determinadas circunstancias.

- Enrojecimiento de la piel con fiebre y la participación de la mucosa (eritema multiforme)

Desconocidos:

Dolor de cabeza, mareos, confusión mental, trastornos de la audición o zumbidos en los oídos (tinnitus), especialmente en el caso de los pacientes mayores, pueden ser síntomas de una sobredosis (ver sección "Si usted toma más de lo que debería").

Simvastatina

Raros:

- Bajo recuento de glóbulos rojos (anemia).
- Adormecimiento o debilidad de los brazos y las piernas.
- Dolor de cabeza, sensación de hormigueo, mareos.
- Trastornos digestivos (dolor abdominal, estreñimiento, gases, indigestión, diarrea, náuseas, vómitos).
- Erupción de la piel, picor, pérdida de pelo.
- Debilidad.
- Se observaron elevaciones en algunos análisis de sangre de la función del hígado y en una enzima del músculo (creatina quinasa).

Desconocidos:

- Trastornos del sueño, incluyendo insomnio y pesadillas.
 - Pérdida de memoria.
 - Dificultades sexuales.
 - Depresión.
 - Problemas respiratorios incluyendo tos persistente y/o dificultad para respirar o fiebre.
 - Miopatía necronizante inmunomediada (frecuencia desconocida)
- La miopatía necronizante inmunomediada se caracteriza clínicamente por la debilidad muscular proximal y elevación de CPK, que persiste a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas.

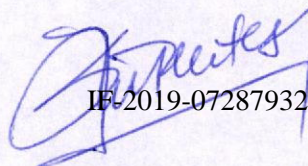
Ramipril

Frecuentes:

- Dolor de cabeza o sensación de cansancio.
- Sensación de mareo. Esto es más probable que ocurra cuando empiece a tomar Trinitomía o cuando empiece a tomar una dosis mayor.
- Desvanecimiento, hipotensión (presión sanguínea anormalmente baja), especialmente cuando se levante o se siente rápidamente.
- Tos seca irritativa, inflamación de sus senos (sinusitis) o bronquitis, acortamiento de la respiración.
- Dolor de estómago, diarrea, indigestión, sensación de estar enfermo.
- Sarpullido en la piel, con o sin zona elevada.
- Dolor en el pecho.
- Calambres o dolor en sus músculos.
- Análisis de sangre que muestran más potasio del normal en su sangre.

Poco frecuentes:

- Problemas de equilibrio (vértigo).
- Picor y sensaciones anormales en la piel tales como entumecimiento, hormigueo, pinchazos, ardor o escalofríos en su piel (parestesia).
- Pérdida o cambios en el sabor de las cosas.
- Problemas para dormir.
- Sensación de tristeza, ansiedad, más nervios de lo normal o cansancio.



- Nariz atascada, dificultad para respirar o empeoramiento del asma.
- Una hinchazón intestinal llamada "angioedema intestinal" que presenta síntomas tales como dolor abdominal, vómitos y diarrea.
- Ardor de estómago, estreñimiento o sequedad de boca.
- Orinar más de lo normal durante el día.
- Sudar más de lo normal.
- Pérdida o disminución del apetito (anorexia).
- Latidos del corazón aumentados o irregulares.
- Hinchazón de brazos y piernas. Esto puede ser un signo de que su cuerpo está reteniendo más agua de lo normal.
- Enrojecimiento.
- Visión borrosa.
- Dolor en sus articulaciones.
- Fiebre.
- Incapacidad sexual en varones, deseo sexual disminuido en varones o mujeres.
- Aumento del número de ciertas células blancas de la sangre (eosinofilia) encontrado durante un análisis de sangre.
- Los análisis de sangre muestran cambios en el modo en que su hígado, páncreas o riñones están funcionando.

Raras:

- Sensación de inseguridad o confusión.
- Enrojecimiento e hinchazón de la lengua.
- Descamación o desprendimiento grave de la piel, sarpullido abultamiento, picor.
- Problema en las uñas (por ejemplo, pérdida o separación de la uña de su lecho).
- Sarpullido o magulladuras en la piel.
- Enrojecimiento en la piel y extremidades frías.
- Enrojecimiento, picor, hinchazón y lagrimeo de los ojos.
- Alteraciones de la audición y ruidos en sus oídos.
- Sensación de debilidad.
- Los análisis de sangre muestran un descenso en el número de glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas, o en la cantidad de hemoglobina.

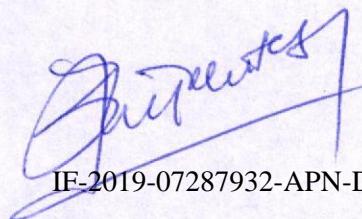
Muy raras:

- Ser más sensible al sol de lo normal.

Otros efectos adversos notificados:

Informe a su médico si cualquiera de las siguientes condiciones empeoran o duran más de unos pocos días.

- Dificultades para concentrarse.
- Hinchazón de la boca.
- Los análisis de sangre muestran muy pocas células sanguíneas.
- Los análisis de sangre muestran menos sodio de lo normal.
- Los dedos de las manos y de los pies cambian de color cuando hace frío y siente hormigueo o dolor cuando se calientan (Fenómeno de Raynaud).
- Agrandamiento del pecho en varones.
- Lentitud o dificultad para reaccionar.
- Sensación de quemazón.
- Cambio en el olor de las cosas.



- Pérdida de pelo.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE TRINOMIA

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

Almacenar en lugar, a temperatura no superior a 30° C.

No utilice Trinomia después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blister. La fecha de vencimiento corresponde al último día del mes que se indica en el envase.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Trinomia

- Los principios activos son ácido acetilsalicílico, simvastatina y ramipril.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, talco, almidón glicolato sódico de tipo A, Opadry AMB White OY-B-28920, lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado, ácido ascórbico, ácido cítrico anhidro; butilhidroxianisol, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, Opadry Green 06O21881, hipromelosa, estearilfumarato sódico, Opadry AMB Yellow 80W32656.

Aspecto del producto y contenido del envase

Trinomia 100 mg/40 mg/2.5 mg cápsulas duras son cápsulas con un cuerpo gris opaco y una cabeza gris opaca.

Trinomia está disponible en tamaños de envase de 7, 14 y 28 cápsulas duras. Contiene además además, prospecto, información para el paciente y tarjeta con ilustraciones para retirar las cápsulas del blister.

Trinomia 100 mg/40 mg/5 mg cápsulas duras son cápsulas con un cuerpo gris opaco y una cabeza roja opaca.

Trinomia está disponible en tamaños de envase de 7, 14 y 28 cápsulas duras. Contiene además además, prospecto, información para el paciente y tarjeta con ilustraciones para retirar las cápsulas del blister.

Trinomia 100 mg/40 mg/10 mg cápsulas duras son cápsulas con un cuerpo rojo opaco y una cabeza roja opaca.

Trinomia está disponible en tamaños de envase de 7, 14 y 28 cápsulas duras. Contiene además además, prospecto, información para el paciente y tarjeta con ilustraciones para retirar las cápsulas del blister.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56821

Fecha de la última revisión:

Ante cualquier inconveniente con el producto Ud. puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT o bien llamar a ANMAT Responde: 0800-333-1234.

LABORATORIOS FERRER ARGENTINA S.A.

Arizmendi 2441. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Teléfono / Fax: 4522-2574

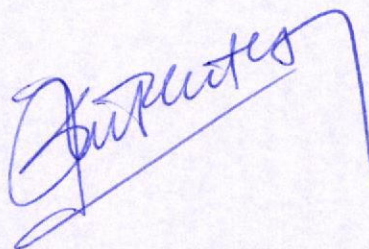
Directora Técnica: Virginia E. Comas - Farmacéutica.

Producto elaborado por:

FERRER INTERNACIONAL S.A.

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

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





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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-06903297 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.12 08:06:29 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.12 08:06:31 -0300'