



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-33283749-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-33283749-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma SERVIER ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TRIVERAM / ATORVASTATINA (EQUIVALENTE A ATORVASTATINA CALCIO TRIHIDRATO) – PERINDOPRIL ARGININA (EQUIVALENTE A PERINDOPRIL) – AMLODIPINA (EQUIVALENTE A BESILATO DE AMLODIPINA) Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ATORVASTATINA 10 mg (EQUIVALENTE A 10,82 mg DE ATORVASTATINA CALCIO TRIHIDRATO) – PERINDOPRIL ARGININA 5 mg (EQUIVALENTE A 3,40 mg DE PERINDOPRIL) – AMLODIPINA 5 mg (EQUIVALENTE A 6,935 mg DE BESILATO DE AMLODIPINA); ATORVASTATINA 20 mg (EQUIVALENTE A 21,64 mg DE ATORVASTATINA CALCIO TRIHIDRATO) – PERINDOPRIL ARGININA 5 mg (EQUIVALENTE A 3,40 mg DE PERINDOPRIL) – AMLODIPINA 5 mg (EQUIVALENTE A 6,935 mg DE BESILATO DE AMLODIPINA); ATORVASTATINA 20 mg (EQUIVALENTE A 21,64 mg DE ATORVASTATINA CALCIO TRIHIDRATO) – PERINDOPRIL ARGININA 10 mg (EQUIVALENTE A 6,79 mg DE PERINDOPRIL) – AMLODIPINA 5 mg (EQUIVALENTE A 6,935 mg DE BESILATO DE AMLODIPINA); ATORVASTATINA 20 mg (EQUIVALENTE A 21,64 mg DE ATORVASTATINA CALCIO TRIHIDRATO) – PERINDOPRIL ARGININA 10 mg (EQUIVALENTE A 6,79 mg DE PERINDOPRIL) – AMLODIPINA 10 mg (EQUIVALENTE A 13,87 mg DE BESILATO DE AMLODIPINA); ATORVASTATINA 40 MG (EQUIVALENTE A 43,28 MG DE ATORVASTATINA CALCIO TRIHIDRATO) – PERINDOPRIL ARGININA 10 MG (EQUIVALENTE A 6,79 MG DE PERINDOPRIL) – AMLODIPINA 10 MG (EQUIVALENTE A 13,87 MG DE BESILATO DE AMLODIPINA); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-38174208-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-38174183-APN-DERM#ANMAT.

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

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

Expediente EX-2020-33283749-APN-DGA#ANMAT

DP

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.07.04 23:42:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.04 23:42:30 -03:00

Proyecto de Prospecto

TRIVERAM®

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

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Francesa

COMPOSICIÓN

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

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

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

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

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

Excipientes:

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

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

INDICACIÓN TERAPÉUTICA

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes modificadores de los lípidos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, otras combinaciones, código ATC: C10BX11

Mecanismo de acción:

Atorvastatina

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

Perindopril

Perindopril es un inhibidor de la enzima que transforma la angiotensina I en angiotensina II (enzima convertidora de la angiotensina, ECA). La enzima convertidora, o quinasa, es una exopeptidasa que facilita la conversión de la angiotensina I en el vasoconstrictor angiotensina II y que descompone el vasodilatador bradiquinina en un heptapéptido inactivo. La inhibición de la ECA reduce la angiotensina II en el plasma, con lo que aumenta la actividad plasmática de la renina (al inhibirse la retroalimentación negativa que regula la liberación de renina) y se reduce la secreción de aldosterona. Como la ECA inactiva la bradiquinina, la inhibición de la ECA aumenta además la actividad de los sistemas calicreína-quinina circulante y local (y, en consecuencia, también activa el sistema prostaglandínico). Es posible que este mecanismo contribuya a la acción hipotensora de los IECA y responda, en parte, de algunos de sus efectos secundarios (p. ej., tos).

Perindopril actúa a través de su metabolito activo, el perindoprilato. Los demás metabolitos no inhiben la actividad de la ECA *in vitro*.

Amlodipina

Amlodipina es un inhibidor de la entrada de iones de calcio del grupo de las dihidropiridinas (bloqueadores de los canales lentos o antagonistas del calcio) e inhibe el paso de los iones de calcio a través de la membrana celular en el músculo liso vascular y cardíaco.

Efectos farmacodinámicos:

Atorvastatina

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

Atorvastatina reduce la producción de LDL y el número de partículas LDL. Atorvastatina produce un profundo y sostenido aumento en la actividad de los receptores de LDL, junto con una modificación beneficiosa en la calidad de las LDL circulantes. Atorvastatina es eficaz en la

reducción del colesterol-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, población que no responde habitualmente al tratamiento con otros fármacos hipolipemiantes.

Perindopril

Hipertensión:

Perindopril actúa en todos los grados de hipertensión: leve, moderado y grave, se observa un descenso de las presiones arteriales sistólica y diastólica tanto en decúbito supino como en bipedestación.

Perindopril reduce la resistencia vascular periférica y disminuye la presión arterial. En consecuencia, aumenta el flujo sanguíneo periférico sin modificar la frecuencia cardíaca.

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

Insuficiencia cardíaca:

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

Amlodipina

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

- 1) Amlodipina dilata las arteriolas periféricas y reduce así la resistencia periférica total (poscarga) contra la que trabaja el corazón. Como la frecuencia cardíaca se mantiene estable, esta descarga del corazón reduce el consumo energético y los requerimientos de oxígeno del miocardio.
- 2) Amlodipina probablemente también dilata las principales arterias y arteriolas coronarias, tanto en las regiones sanas como en las isquémicas. Esta dilatación aumenta la liberación de oxígeno al miocardio de los pacientes con espasmo de las arterias coronarias (angina de Prinzmetal).

Eficacia clínica y seguridad:

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

Atorvastatina

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

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

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Se incluyó a 335 pacientes en un estudio de uso compasivo, abierto y multicéntrico de 8 semanas con una fase de ampliación opcional de duración variable; de ellos, 89 presentaban hipercolesterolemia familiar homocigótica. De esos 89 pacientes, el porcentaje medio de reducción del colesterol LDL fue de aproximadamente un 20%. Atorvastatina se administró en dosis de hasta 80 mg/día.

Prevención de la enfermedad cardiovascular

ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) fue un ensayo aleatorizado e internacional con un diseño factorial 2x2, en el que se comparó el efecto de dos tratamientos antihipertensivos en 19.257 pacientes (grupo antihipertensivo, ASCOT-BPLA), y los efectos de la adición de 10 mg de atorvastatina además de un tratamiento antihipertensivo, en comparación con placebo, sobre la incidencia de episodios coronarios mortales y no mortales en 10.305 pacientes (grupo hipolipemiante, ASCOT-LLA).

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

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

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

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

En un subgrupo de pacientes de ASCOT-LLA, definido en un análisis *a posteriori*, que habían recibido tratamiento con atorvastatina, perindopril y amlodipina (n=1.814), hubo un descenso del 38% en los episodios coronarios mortales y el infarto de miocardio no mortal (IC del 95% [0,36; 1,08]), en comparación con la asociación de atorvastatina, atenolol y bendroflumetiazida (n=1.978). Asimismo, hubo una reducción significativa del 24% en el total de episodios cardiovasculares y procedimientos de revascularización (IC del 95% [0,59;0,97]), una reducción del 31% en el total de episodios coronarios (IC del 95% [0,48;1,00]) y un descenso significativo del 50% en los ictus mortales y no mortales (IC del 95% [0,29;0,86]), del 39% en la combinación de infarto de miocardio no mortal, episodios coronarios mortales y procedimientos de revascularización coronaria (IC del 95% [0,38;0,97]) y del 42% en la combinación de mortalidad cardiovascular, infartos de miocardio e ictus (IC del 95% [0,40;0,85]).

Perindopril

Hipertensión:

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

El descenso de la presión arterial ocurre rápidamente. En los pacientes respondedores, la normalización de la presión se alcanza en el primer mes de tratamiento y se mantiene sin la aparición de taquifilaxia.

La interrupción del tratamiento no causa ningún efecto de rebote en la presión arterial.

Perindopril reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

En la especie humana, perindopril posee propiedades vasodilatadoras confirmadas, mejora la elasticidad de las grandes arterias y reduce el cociente media-luz de las pequeñas arterias. El tratamiento adyuvante con un diurético tiazídico produce un efecto sinérgico de tipo aditivo. La asociación de un IECA y una tiazida reduce además el riesgo de hipopotasemia inducido por el tratamiento diurético.

Pacientes con enfermedad de las arterias coronarias estable:

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

Se aleatorizó a 12.218 pacientes de más de 18 años para que recibieran 8 mg de perindopril (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) (n=6.110) o un placebo (n=6.108).

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

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

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

Otros

Datos obtenidos de los ensayos clínicos relativos al bloqueo dual del SRAA

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

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

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

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

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

acontecimientos adversos graves (hiperpotasemia, hipotensión e insuficiencia renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

Amlodipina:

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

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

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

Uso en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias (EAC)

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

Incidencia de resultados clínicos significativos en CAMELOT

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

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

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca

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

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

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

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

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

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

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

Población pediátrica

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Triveram en los diferentes grupos de la población pediátrica para el tratamiento de la enfermedad de las arterias coronarias, la hipertensión y el colesterol elevado (ver sección 4.2 con información sobre el uso pediátrico).

Propiedades farmacocinéticas

En un estudio de interacción medicamentosa en sujetos sanos, la coadministración de 40 mg de atorvastatina, 10 mg de perindopril arginina y 10 mg de amlodipina incrementó el AUC de atorvastatina en un 23%, lo que no es clínicamente significativo. La concentración máxima de perindopril aumentó aproximadamente en un 19%, pero la farmacocinética del metabolito activo, perindoprilato no se vio afectada. La velocidad y el grado de absorción de amlodipina coadministrado con atorvastatina y perindopril no fueron significativamente diferentes de los de amlodipina administrado solo.

Atorvastatina:

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Excreción

Atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos, polipéptidos transportadores de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Además, atorvastatina está identificada como un sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina.

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada : las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos son mayores en los pacientes de edad avanzada sanos que en los adultos jóvenes sanos, mientras que los efectos hipolipemiantes fueron comparables a los observados en poblaciones de pacientes más jóvenes.

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

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

Insuficiencia hepática: las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos aumentan notablemente (aproximadamente 16 veces la C_{max} y aproximadamente 11 veces el AUC) en pacientes con insuficiencia hepática crónica debida al consumo de alcohol (Child-Pugh B).

Polimorfismo SLC1B1: la absorción hepática de todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo atorvastatina, implica al transportador OATP1B1. En pacientes con polimorfismo SLC1B1, existe el riesgo de un aumento en la exposición a atorvastatina, que puede llevar a un riesgo aumentado de rabdomiólisis (ver advertencias y precauciones). El polimorfismo en el gen que codifica el OATP1B1 (SLC1B1 c.521CC) se asocia con una exposición a atorvastatina 2,4 veces superior (AUC) a la observada en individuos sin esta variante genotípica (c.521TT). También es posible una absorción hepática genéticamente alterada de atorvastatina en estos pacientes. Se desconocen las posibles consecuencias para su eficacia.

Perindopril:

Absorción

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

Biotransformación

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

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

Linealidad/no linealidad

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

Distribución

El volumen de distribución es de aproximadamente 0,2 L/kg de perindoprilato no ligado. La unión del perindoprilato a las proteínas del plasma es del 20%, sobre todo a la ECA, pero depende de la concentración.

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada : la eliminación del perindoprilato disminuye en los pacientes de edad avanzada y también en los pacientes con insuficiencia cardíaca o renal.

Insuficiencia renal: se aconseja ajustar la dosis en la insuficiencia renal en función del grado de alteración (aclaramiento de creatinina).

El aclaramiento del perindoprilato durante la diálisis es de 70 mL/min.

Pacientes con cirrosis: la cinética del perindopril se modifica en los pacientes cirróticos: el aclaramiento hepático de la molécula precursora disminuye a la mitad. Sin embargo, la cantidad de perindoprilato formado no se reduce y, por este motivo, no se precisa ningún ajuste posológico (ver "Posología y forma de administración" e "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Amlodipina:

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación y eliminación

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática: existen muy pocos datos clínicos sobre la administración de amlodipina en pacientes con insuficiencia hepática. Estos pacientes tienen un aclaramiento disminuido de amlodipina, por lo que se prolonga su semivida y aumenta el valor del AUC en un 40-60%.

Pacientes de edad avanzada : el tiempo que tarda el amlodipina en alcanzar la concentración plasmática máxima es similar en pacientes de edad avanzada y en sujetos más jóvenes. El aclaramiento de amlodipina tiende a disminuir en los pacientes de edad avanzada, con los incrementos consiguientes del AUC y de la semivida de eliminación. El incremento en el AUC y la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva se correspondió con el previsible en el grupo etario examinado.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La posología habitual es de un comprimido, una vez al día.

La asociación en dosis fijas no resulta adecuada para el tratamiento inicial.

Si se requiere un cambio en la posología, el ajuste de dosis debe realizarse con los componentes individuales.

Administración concomitante con otros medicamentos (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo” e “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”)

En pacientes que tomen los antivirales para la hepatitis C elbasvir/grazoprevir junto con Triveram, la dosis de atorvastatina que contiene Triveram no debe superar los 20 mg/día.

Insuficiencia renal (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”)

Triveram se puede administrar a pacientes con un aclaramiento de creatinina ≥ 60 mL/min y no está recomendado en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 60 mL/min. En este último caso, se recomienda un ajuste individual de la dosis de cada uno de los componentes.

Pacientes de edad avanzada (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo” e “Propiedades farmacocinéticas”)

Los pacientes de edad avanzada pueden recibir tratamiento con Triveram de acuerdo con su función renal.

Insuficiencia hepática (ver “Contraindicaciones”, “Advertencias y precauciones especiales de empleo” e “Propiedades farmacocinéticas”)

Triveram debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Triveram está contraindicado en pacientes con hepatopatía activa.

Población pediátrica

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de Triveram en niños y adolescentes. No se dispone de datos. Así pues, se desaconseja su uso en niños y adolescentes.

Forma de administración

Vía oral.

Triveram se administrará en una sola toma al día, por la mañana, antes del desayuno.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos, a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), a los derivados dihidropiridínicos, a las estatinas o a cualquiera de los excipientes de este medicamento;
- Hepatopatía activa o elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del límite superior de la normalidad;
- Durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no empleen medidas anticonceptivas adecuadas (ver “Fertilidad, embarazo y lactancia”);
 - Uso concomitante con los antivirales para la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir;
 - Hipotensión grave;
 - Shock (incluyendo shock cardiogénico);
 - Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p. ej. cardiomiopatía obstructiva hipertrófica y estenosis aórtica de grado alto);
 - Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio;
 - Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) asociados con el tratamiento previo con un IECA;
 - Angioedema hereditario o idiopático;
- Uso concomitante de Triveram con productos que contienen aliskirén en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min/1,73 m²) (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción” e “Propiedades farmacodinámicas”).
 - Uso concomitante con sacubitril/valsartan (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo” e “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).
 - Tratamientos extracorpóreos que implican el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”)
 - Estenosis bilateral importante de las arterias renales o estenosis de la arteria renal del único riñón funcional (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Las advertencias relacionadas con atorvastatina, perindopril y amlodipina mencionadas a continuación son de aplicación para Triveram.

Efectos hepáticos :

Debido al componente atorvastatina de Triveram, se deben realizar pruebas periódicas de la función hepática. Se deben realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera alteración hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles séricos de transaminasas se deben controlar hasta que las anomalías queden resueltas. En caso de aumento persistente de las transaminasas 3 veces el límite superior de la normalidad , se recomienda una reducción de la dosis de atorvastatina, usando los componentes individuales, o la retirada de atorvastatina (ver sección “Reacciones adversas”). Triveram debe administrarse con precaución en pacientes que consuman cantidades considerables de alcohol y/o refieran antecedentes de hepatopatía.

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

La semivida del amlodipina se prolonga y los valores AUC son más elevados en los pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones posológicas. Los pacientes con insuficiencia hepática grave puede que precisen una vigilancia estrecha.

Considerando los efectos de atorvastatina, perindopril y amlodipina, Triveram está contraindicado en pacientes con hepatopatía activa o elevación injustificada y persistente de las transaminasas séricas que supere el triple del límite superior de la normalidad. Triveram se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y en aquellos que consuman cantidades considerables de alcohol y/o refieran antecedentes de hepatopatía. Si se precisa un cambio posológico, se ajustará la dosis de cada componente.

Efectos en el músculo esquelético:

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

Determinación de la creatina quinasa:

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

Antes del tratamiento:

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

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Antecedentes de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o consumo excesivo de alcohol
- En pacientes de edad avanzada (edad > 70 años) debe considerarse la necesidad de dicha determinación, según la presencia de otros factores de predisposición para la rhabdomiólisis
- Situaciones en las que pueden aumentar los niveles en plasma, como interacciones (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”) y en poblaciones especiales, incluidos los polimorfismos genéticos (ver “Propiedades farmacocinéticas”)

En tales situaciones, se recomienda valorar de forma periódica la relación beneficio-riesgo del tratamiento, así como un seguimiento clínico regular.

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

Durante el tratamiento:

- Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor muscular injustificable, calambre o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre o malestar.
- Si estos síntomas se presentan en pacientes que están en tratamiento con Triveram, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el límite superior de la normalidad), el tratamiento se debe interrumpir.
- En los casos en que los síntomas musculares sean intensos y supongan molestias diarias para el paciente, se debe valorar la interrupción del tratamiento, incluso si los niveles de CK son ≤ 5 veces el límite superior de la normalidad.
- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de atorvastatina o bien la de otra estatina alternativa a la dosis más baja y bajo estrecha vigilancia del paciente.
- Debe interrumpirse el tratamiento con Triveram si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 veces el límite superior de la normalidad) o si se diagnostica o sospecha una rhabdomiólisis.

Tratamiento concomitante con otros medicamentos:

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

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

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con Triveram sea necesaria, debe valorarse con cuidado la relación beneficio-riesgo del tratamiento simultáneo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja, por lo que se debe considerar un descenso de la dosis de los componentes individuales de Triveram. Además, en caso de uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4, debe utilizarse una dosis inicial de atorvastatina más baja, y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Por causa de la atorvastatina, Triveram no debe administrarse junto con formulaciones sistémicas de ácido fusídico ni en los 7 días siguientes a la finalización del tratamiento con ácido fusídico. Si se considera indispensable el tratamiento con ácido fusídico debe interrumpirse el tratamiento con estatinas durante el tiempo que se administre el ácido fusídico. Se han comunicado casos de rhabdomiólisis (incluidos algunos mortales) en pacientes tratados con ácido fusídico y estatinas al mismo tiempo (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”). Se indicará al paciente que consulte a un servicio sanitario de inmediato si presenta síntomas de debilidad muscular, dolor o sensibilidad muscular.

El tratamiento con estatinas puede reanudarse cuando hayan transcurrido siete días de la última dosis de ácido fusídico.

En casos excepcionales, en los que se requiera tratamiento prolongado con ácido fusídico por vía sistémica, por ejemplo, para tratar infecciones graves, únicamente se planteará la coadministración con Triveram atendiendo a las particularidades de cada caso y bajo estrecha supervisión médica.

Enfermedad pulmonar intersticial:

Excepcionalmente, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente en tratamientos a largo plazo (ver “Reacciones adversas”). Los síntomas que presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y empeoramiento general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente padece enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con Triveram.

Diabetes mellitus:

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

La glucemia en pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina debe ser controlada cuidadosamente durante el primer mes de tratamiento con medicamentos que contengan un IECA, como Triveram (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Insuficiencia cardíaca:

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

Hipotensión:

Los IECA, como el perindopril, pueden producir una disminución de la presión arterial. Raramente se ha observado una hipotensión sintomática en pacientes con hipertensión no complicada y es

más probable que suceda en pacientes con hipovolemia debida, por ejemplo, al tratamiento diurético, la dieta sin sal, la diálisis, la diarrea o los vómitos, o bien con una hipertensión grave dependiente de renina (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción” e “Reacciones adversas”). Se ha observado hipotensión sintomática en pacientes con insuficiencia cardíaca, con insuficiencia renal asociada o sin ella. Esto es más probable que ocurra en pacientes con los grados más avanzados de insuficiencia cardíaca, que se refleja en la administración de altas dosis de diuréticos de asa, hiponatremia o insuficiencia renal funcional. En pacientes con un riesgo elevado de hipotensión sintomática, se monitorizarán cuidadosamente el inicio del tratamiento y el ajuste posológico (ver “Posología y forma de administración” e “Reacciones adversas”). Se deben tener en cuenta consideraciones similares en los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en los que una caída excesiva de la presión arterial puede producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

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

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

Estenosis de la válvula aórtica o mitral:

Al igual que con otros medicamentos que contienen IECA, como perindopril, Triveram se administrará con cautela a los pacientes con estenosis de la válvula mitral o una estenosis aórtica que no sea de grado alto. El uso de Triveram está contraindicado en pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ver “Contraindicaciones”).

Trasplante de riñón:

No existen datos relativos a la administración de perindopril arginina en pacientes con un trasplante de riñón reciente.

Hipertensión renovascular:

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

Insuficiencia renal:

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

La hipotensión que sigue al inicio del tratamiento con IECA puede alterar la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca. En tales circunstancias, se ha descrito insuficiencia renal aguda, habitualmente reversible.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis arterial con un único riñón, que han sido tratados con IECA, se ha observado aumento en la uricemia y la creatinina sérica, normalmente reversibles tras la retirada del tratamiento. Esto se ha observado especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

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

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

No existen datos sobre el uso de Triveram en pacientes con insuficiencia renal. Las dosis de Triveram deben respetar las dosis recomendadas de los componentes individuales tomados por separado.

Pacientes hemodializados:

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

Hipersensibilidad/angioedema:

Se ha descrito en raras ocasiones angioedema de la cara, extremidades, labios, membranas mucosas, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con IECA, incluyendo perindopril (ver "Reacciones adversas"). Esto puede producirse en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Triveram y se debe establecer una monitorización adecuada hasta asegurar una completa resolución de los síntomas. En aquellos casos en los que el edema se limita a la cara y los labios, el cuadro clínico desaparece generalmente sin tratamiento, aunque los antihistamínicos son útiles para aliviar los síntomas.

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

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la toma de IECA pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras reciben Triveram (ver "Contraindicaciones").

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

El uso concomitante de perindopril con sacubitril/valsartan está contraindicado debido a un mayor riesgo de angioedema (ver "Contraindicaciones"). El tratamiento con sacubitril/valsartan no se debe iniciar hasta 36 horas después de tomar la última dosis de perindopril. En caso de

discontinuación de tratamiento con sacubitril/valsartan, el tratamiento con perindopril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartan (ver “Contraindicaciones” e “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”). El uso concomitante de otros inhibidores de la NEP (por ejemplo, racecadotril) con un IECA puede también aumentar el riesgo de angioedema (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”). Por tanto, una evaluación prudente de la relación beneficio/riesgo es necesaria antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de la NEP (por ejemplo, racecadotril) en pacientes que reciben perindopril.

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

El riesgo de angioedema (p. ej. hinchazón de las vías respiratorias o lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) puede estar aumentado en los pacientes que tomen de forma concomitante un tratamiento con inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

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

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

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización:

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

Neutropenia /agranulocitosis /trombocitopenia/anemia:

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

Raza:

Los IECA causan un mayor porcentaje de angioedema en pacientes de raza negra. Triveram, que contiene el IECA perindopril, puede ser menos eficaz en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra, posiblemente debido a una mayor incidencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Tos:

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

Intervención quirúrgica/anestesia:

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

Hiperpotasemia:

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con IECA, incluido perindopril. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej. espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, u otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (p. ej. heparina, cotrimoxazol [también conocido bajo el nombre de trimetoprima/sulfametoxazol]). El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales. Si se considera necesario el uso concomitante de Triveram y de alguno de los fármacos antes mencionados, deberán utilizarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Litio:

En general, no se recomienda el uso concomitante de litio con medicamentos que contengan perindopril (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción “ e “Propiedades farmacodinámicas “).

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

No se deben utilizar de forma concomitante los IECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Hiperaldosteronismo primario:

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

Excipientes:

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

Niveles de sodio

Triveram contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por comprimido, es decir, es esencialmente "exento de sodio".

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

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

Medicamentos inductores de hiperpotasemia:

Algunos medicamentos o grupos terapéuticos aumentan la frecuencia de hiperpotasemia: aliskirén, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, AINE, heparinas, inmunosupresores tales como ciclosporina o tacrolimus y trimetoprima. La combinación de estos medicamentos aumenta el riesgo de hiperpotasemia.

Uso concomitante contraindicado (ver "Contraindicaciones"):

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
Perindopril	Aliskirén	El tratamiento concomitante con Triveram y aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min/1,73 m ²), debido al riesgo de hiperpotasemia, deterioro de la función renal y aumento de la morbimortalidad cardiovascular.

Tratamientos por circulación extracorpórea	Los tratamientos por circulación extracorpórea que resultan en un contacto con superficies cargadas negativamente, tales como la diálisis o la hemofiltración con ciertas membranas de alta permeabilidad (p.ej. membranas de poliacrilonitrilo) y la aféresis de lipoproteínas de baja densidad con el sulfato de dextrano, son contraindicados debido a un riesgo de reacciones anafilactoides (ver “Contraindicaciones”). Si este tipo de tratamiento es necesario, el uso de otro tipo de membrana de diálisis o de una clase de agente antihipertensivo diferente debe ser considerado.
Sacubitril/valsartan	El uso concomitante de perindopril con sacubitril/valsartan está contraindicado porque la inhibición concomitante de la neprilisina y de la ECA puede aumentar el riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartan no se debe iniciar hasta 36 horas después de la administración de la última dosis de perindopril. El tratamiento con perindopril no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartan (ver “Contraindicaciones” y “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).
Atorvastatina Glecaprevir/Pibrentasvir	El uso concomitante de Triveram está contraindicado debido a un mayor riesgo de miopatía

Uso concomitante no recomendado (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”):

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
Atorvastatina	Inhibidores del CYP4503A4	Atorvastatina se metaboliza por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato de los transportadores hepáticos, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos del OATP1B1. Además, atorvastatina está identificada como un sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), lo que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina (ver “Propiedades farmacocinéticas”). . La administración concomitante de medicamentos

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
Perindopril	<p data-bbox="411 1265 518 1299">Aliskirén</p> <p data-bbox="411 1377 694 1556">Tratamiento concomitante con IECA y antagonista de los receptores de angiotensina II</p>	<p data-bbox="735 336 1388 1265">que son inhibidores del CYP3A4 o de proteínas transportadoras puede producir niveles elevados de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. El riesgo también puede estar aumentado por la administración concomitante de atorvastatina con otros medicamentos con potencial para inducir miopatía, como derivados del ácido fibríco y ezetimiba (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). Los inhibidores potentes del CYP3A4 han demostrado que producen concentraciones notablemente elevadas de atorvastatina. Debe evitarse en lo posible la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol algunos antivirales utilizados para el tratamiento del VHC [por ejemplo, elbasvir/grazoprevir] e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). En los casos en que no pueda evitarse la administración concomitante de estos medicamentos, se debe considerar el uso de las dosis inicial y máxima inferiores de atorvastatina en Triveram y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente (ver cuadro 1).</p> <p data-bbox="735 1265 1388 1366">Se desaconseja el uso concomitante de Triveram y aliskirén en pacientes no diabéticos o sin insuficiencia renal.</p> <p data-bbox="735 1377 1388 1904">Se ha descrito en la bibliografía que el tratamiento concomitante con IECA, como perindopril en el caso de Triveram, y un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diagnóstico de enfermedad aterosclerótica, insuficiencia cardíaca o diabetes con daño orgánico conlleva una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y deterioro de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda), si se compara con la administración de un único preparado con acción sobre el SRAA. El bloqueo dual (p. ej., mediante combinación de un IECA con un antagonista de los receptores de angiotensina II) debe limitarse a casos individuales y definidos con una vigilancia cuidadosa de la función renal, los niveles de potasio y la presión arterial.</p> <p data-bbox="735 1915 1388 1982">Riesgo de incremento de los efectos adversos, como edema angioneurótico (angioedema).</p> <p data-bbox="735 1993 1388 2016">Durante la administración concomitante de litio e</p>
	Estramustina	
	Litio	

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
		IECA se han notificado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad. No se recomienda el uso de litio con Triveram. Si la asociación resulta necesaria, se recomienda un seguimiento cuidadoso de los niveles séricos de litio (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).
	Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol)	Los pacientes en tratamiento concomitante con cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) pueden tener un mayor riesgo de hiperpotasemia (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).
	Diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., triamtereno, amilorida, eplerenona, espironolactona), potasio (sales)	Hiperpotasemia (potencialmente mortal), sobre todo asociada a una insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos aditivos). Se desaconseja la combinación de Triveram con estos medicamentos (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). Si el uso concomitante estuviera, no obstante, indicado, se administrarán los medicamentos con cautela y se monitorizará el potasio sérico y la creatinina con frecuencia.
Amlodipina	Dantroleno (perfusión)	En animales, se han observado fibrilación ventricular y colapso cardiovascular mortales asociados a hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno por vía intravenosa. Dado el riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la coadministración de antagonistas del calcio, como amlodipina, en pacientes sensibles a la hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.
Atorvastatina/ Amlodipina	Pomelo o zumo de pomelo	No se recomienda la coadministración de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina (ver cuadro 1). No se recomienda la administración de Triveram, que contiene amlodipina, con pomelo o zumo de pomelo, ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes y, en consecuencia, también los efectos hipotensores.

Uso concomitante con cuidado especial:

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
Atorvastatina	Inhibidores moderados del CYP3A4	Los inhibidores moderados del CYP3A4 (p. ej., eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver cuadro 1). Se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad del CYP3A4 y que su administración concomitante con atorvastatina puede llevar a una mayor exposición a atorvastatina. Por tanto, debe considerarse una dosis inicial más baja de atorvastatina, componente de Triveram, y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente. Se recomienda el adecuado seguimiento clínico tras el inicio del tratamiento o tras un ajuste de dosis del inhibidor del CYP3A4.

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

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
	Ácido fusídico	<p>El riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis, puede verse acentuado por la coadministración de ácido fusídico sistémico y estatinas. Por el momento no se conoce el mecanismo de esta interacción (si es farmacodinámica, farmacocinética o de ambos tipos). Se han comunicado casos de rabdomiólisis (incluidos algunos mortales) en pacientes tratados con esta combinación de fármacos.</p> <p>Si es necesario administrar ácido fusídico por vía sistémica, habrá que interrumpir el tratamiento con Triveram durante el tiempo que dure la administración del ácido fusídico (Ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).</p>
	Gemfibrozilo / derivados del ácido fíbrico	<p>El uso de fibratos en monoterapia se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis (ver cuadro 1). El riesgo de estos acontecimientos puede aumentar con la administración concomitante de derivados del ácido fíbrico y atorvastatina. Si su administración concomitante no puede evitarse, debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina contenida en Triveram para alcanzar el objetivo terapéutico, y debe monitorizarse adecuadamente al paciente (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).</p>

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
	Inhibidores de los transportadores	Los inhibidores de los transportadores (p. ej., ciclosporina) pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina (ver cuadro 1). Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores hepáticos sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos. Si su administración concomitante no puede evitarse, se recomienda la reducción de la dosis y el seguimiento de la eficacia del tratamiento.

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

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

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
	Racecadotril	IECA (p.ej. perindopril) son causa conocida de angioedema. Este riesgo puede estar aumentado durante el uso concomitante con racecadotril (un medicamento utilizado para la diarrea aguda).
	Inhibidores de mTOR (p.ej. sirolimus, everolimus, temsirolimus)	Los pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR pueden tener un mayor riesgo de angioedema (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").
Amlodipina	Inhibidores del CYP3A4	El uso concomitante de amlodipina con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo de la concentración plasmática de amlodipina. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los pacientes de edad avanzada. Por ello, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis. El riesgo de hipotensión está aumentado durante el uso concomitante con claritromicina. Se recomienda una vigilancia estrecha durante el uso concomitante de amlodipina y claritromicina.
	Inductores del CYP3A4	Tras la administración conjunta de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipina puede variar. Por lo tanto, se debe controlar la presión arterial y considerar el ajuste de la dosis durante y después de la medicación concomitante, particularmente con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina y hierba de San Juan [<i>Hypericum perforatum</i>]).

Uso concomitante que debe tenerse en cuenta:

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
Atorvastatina	Colchicina	Aunque no se han realizado estudios de la interacción entre la atorvastatina y la colchicina, se han comunicado casos de miopatía en la coadministración de atorvastatina con colchicina, por lo que se recomienda precaución a la hora de prescribir atorvastatina junto con colchicina.
	Colestipol	Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (aproximadamente un 25%) cuando colestipol se administró junto con atorvastatina. No obstante, los efectos hipolipemiantes fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol que cuando los fármacos se administraron por separado.
	Anticonceptivos orales	La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinilestradiol (ver cuadro 2).
Perindopril	Gliptinas (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina)	Aumento del riesgo de angioedema por el descenso de la actividad de la dipeptidil-peptidasa IV (DPP-IV) inducido por la gliptina en los pacientes cotratados con un IECA.
	Simpaticomiméticos	Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los IECA.
	Antidepresivos tricíclicos / antipsicóticos / anestésicos	El uso concomitante de algunos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con los IECA puede reducir aún más la presión arterial (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
	Oro	Raramente se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes tratados de forma concomitante con oro por vía inyectable (aurotiomalato de sodio) y con IECA (incluyendo perindopril).
Amlodipina	Digoxina, atorvastatina o warfarina	En los estudios de interacción clínica, amlodipina no modificó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina o warfarina.
	Tacrolimus	Existe el riesgo de que las concentraciones plasmáticas de tacrolimus aumenten cuando se coadministra con amlodipina. Para evitar la toxicidad del tacrolimus, el tratamiento con amlodipina en pacientes tratados con tacrolimus requiere que se controlen las concentraciones plasmáticas de tacrolimus y que se ajusten las dosis de tacrolimus cuando resulte adecuado.
	Inhibidores de mTOR (objetivo mecanicista de la rapamicina)	Los inhibidores de mTOR, tales como sirolimus, temsirolimus y everolimus, son sustratos de CYP3A. Amlodipina es un inhibidor débil de CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, amlodipina puede aumentar la exposición a los inhibidores de mTOR.

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
	Ciclosporina	No se han realizado estudios de la interacción entre la ciclosporina y el amlodipina en voluntarios sanos ni en otras poblaciones, con la excepción de los receptores de trasplante renal, en los que se han constatado incrementos variables de las concentraciones mínimas de ciclosporina (de entre el 0% y el 40% por término medio). Debe valorarse la conveniencia de controlar las concentraciones de ciclosporina en los receptores de trasplante renal tratados con amlodipina, aplicando las reducciones de la dosis de ciclosporina que se estimen necesarias.
Perindopril/Amlodipina	Agentes antihipertensivos y vasodilatadores	El uso concomitante de estos agentes puede aumentar los efectos hipotensores de Triveram. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos u otros vasodilatadores puede reducir la presión arterial.

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

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

Ritonavir 100 mg BID, 9 días	días		monitorización clínica de estos pacientes.
Itraconazol 200 mg OD, 4 días	40 mg, SD	↑ 3,3 veces	
Fosamprenavir 700 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 días	10 mg, OD, durante 4 días	↑ 2,5 veces	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	10 mg, OD, durante 4 días	↑ 2,3 veces	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 días	10 mg, OD, durante 28 días	↑ 1,7 veces [^]	No hay recomendaciones específicas.
Zumo de pomelo, 240 mL OD*	40 mg, SD	↑ 37%	No se recomienda la toma conjunta de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina.
Diltiazem 240 mg OD, 28 días	40 mg, SD	↑ 51% [^]	Después del inicio del tratamiento o tras los ajustes de dosis de diltiazem, se recomienda una adecuada monitorización clínica de estos pacientes.
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	10 mg, SD	↑ 33% [^]	Se recomienda una dosis máxima más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Amlodipina 10 mg, dosis única	80 mg, SD	↑ 18%	No hay recomendaciones específicas.
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg, OD, durante 2 semanas	↓ menos de 1% [^]	No hay recomendaciones específicas.
Colestipol 10 g BID, 24 semanas	40 mg, OD, durante 8 semanas	0,74 ^{**}	No hay recomendaciones específicas
Antiácidos de	10 mg, OD,	↓ 35% [^]	No hay

hidróxido de magnesio y aluminio, 30 mL QID, 2 semanas	durante 4 semanas		recomendaciones específicas.
Efavirenz 600 mg OD, 14 días	10 mg durante 3 días	↓ 41%	No hay recomendaciones específicas.
Rifampicina 600 mg OD, 7 días (coadministrada)	40 mg SD	↑ 30%	Si no se puede evitar la administración conjunta, se recomienda la coadministración simultánea de atorvastatina y rifampicina con monitorización clínica.
Rifampicina 600 mg OD, 5 días (dosis separadas)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozilo 600 mg BID, 7 días	40 mg SD	↑ 35%	Se recomienda una dosis inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 días	40 mg SD	↑ 3%	Se recomienda una dosis inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes.
Boceprevir 800 mg TID, 7 días	40 mg SD	↑ 2,3 veces	Se recomienda una dosis inicial más baja y la monitorización clínica de estos pacientes. La dosis de atorvastatina no debe exceder una dosis diaria de 20 mg durante la administración conjunta con boceprevir.
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir	10 mg OD, durante 7 días	↑ 8,3	La administración concomitante con

120 mg OD, 7 días			medicamentos que contienen glecaprevir o pibrentasvir está contraindicada (ver "Contraindicaciones").
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 días	10 mg SD	↑ 1,95 veces	La dosis de atorvastatina no debe exceder una dosis diaria de 20 mg durante la administración conjunta con medicamentos que contengan elbasvir o grazoprevir.

AUC = área bajo la curva OD= una vez al día, SD = dosis única, BID = dos veces al día, QID = cuatro veces al día, TID = tres veces al día

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

& Los datos de cambio que aparecen como x veces representan el cociente simple entre la administración conjunta de dos fármacos y atorvastatina sola (es decir, 1 vez = ningún cambio). Los datos de cambio que aparecen como % representan la diferencia porcentual con respecto a atorvastatina sola (es decir, 0% = ningún cambio).

Para conocer la relevancia clínica, ver " Advertencias y precauciones especiales de empleo" y " Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción".

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

**Valor basado en una muestra única tomada entre 8 y 16 horas después de la toma de la dosis.

^ Actividad equivalente de atorvastatina total.

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

Pauta posológica de atorvastatina	Medicamento administrado conjuntamente		
	Medicamento/dosis (mg)	Cambio en AUC&	Recomendaciones clínicas
80 mg, OD, durante 10 días	Digoxina, 0,25 mg, OD, 20 días	↑ 15%	Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada.
40 mg, OD, durante 22 días	Anticonceptivo oral OD, 2 meses - Noretindrona, 1 mg - Etinilestradiol,	↑ 28% ↑ 19%	No hay recomendaciones específicas.

	35 µg		
80 mg, OD, durante 15 días	*Fenazona, 600 mg, SD	↑ 3%	No hay recomendaciones específicas.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg, BID/ritonavir 200 mg BID, 7 días	Ningún cambio	No hay recomendaciones específicas.
10 mg, OD, durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg, BID, 14 días	↓ 27%	No hay recomendaciones específicas.
10 mg, OD, durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 días	Ningún cambio	No hay recomendaciones específicas.

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

El aumento se indica con “↑” y la disminución con “↓”.

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

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Triveram está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (ver “Contraindicaciones”).

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar las medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento con Triveram (ver “Contraindicaciones”).

Embarazo:

Atorvastatina

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

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

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

Perindopril

No se recomienda el uso de IECA durante el primer trimestre del embarazo. El uso de IECA está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo (ver “Contraindicaciones”).

Los datos epidemiológicos disponibles sobre el riesgo de malformación tras la exposición a IECA durante el primer trimestre de embarazo no han sido concluyentes; sin embargo, no se puede

excluir un pequeño aumento del riesgo. A menos que el tratamiento con IECA se considere esencial, las pacientes que estén planificando 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, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con IECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a IECA durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). Si se produce una exposición a IECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía de la función renal y del cráneo del feto. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con IECA deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver también "Contraindicaciones" e "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Amlodipina

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

Lactancia:

Atorvastatina

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

Perindopril

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

Amlodipina

Amlodipina se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con un rango intercuartil del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipina en los lactantes.

Fertilidad:

Atorvastatina

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

Perindopril

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

Amlodipina

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad:

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

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas durante el tratamiento con atorvastatina, perindopril y amlodipina administrados de forma separada, y se listan según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas MedDRA basado en la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipina
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Frecuente	-	-
	Rinitis	-	Muy rara	Poco frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Rara	Muy rara	Muy rara
	Leucopenia/neutropenia	-	Muy rara	Muy rara
	Eosinofilia	-	Poco frecuente*	-
	Agranulocitosis o pancitopenia	-	Muy rara	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipina
	Anemia hemolítica en pacientes con una deficiencia congénita de G-6PDH	-	Muy rara	-
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuente	-	Muy rara
	Anafilaxia	Muy rara	-	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiper glucemia	Frecuente	-	Muy rara
	Hipoglucemia	Poco frecuente	Poco frecuente*	-
	Hiponatremia		Poco frecuente*	
	Hiperpotasemia, reversible al suspender el tratamiento (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo")	-	Poco frecuente*	-
	Anorexia	Poco frecuente	-	-
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Poco frecuente	-	Poco frecuente
	Alteración del humor (incluida ansiedad)	-	Poco frecuente	Poco frecuente
	Alteraciones del sueño	-	Poco frecuente	-
	Depresión	-	-	Poco frecuente
	Pesadillas	Poco frecuente	-	-
	Estado confusional	-	Muy rara	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	-	Poco frecuente*	Frecuente
	Mareos	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
	Cefalea	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Temblor	-	-	Poco frecuente
	Disgeusia	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
	Síncope	-	Poco frecuente*	Poco frecuente
	Hipoestesia	Poco frecuente	-	Poco frecuente
	Parestesia	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
	Hipertonía	-	-	Muy rara
	Neuropatía periférica	Rara	-	Muy rara
	Amnesia	Poco frecuente	-	-
	Ictus posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo")	-	Muy rara	-
Trastorno extrapiramidal (síndrome extrapiramidal)	-	-	No conocida	
Trastornos oculares	Alteración visual	Rara	Frecuente	Frecuente
	Diplopía	-	-	Frecuente
	Visión borrosa	Poco frecuente	-	-
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
	Vértigo	-	Frecuente	-
	Hipoacusia	Muy rara	-	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipina
Trastornos cardíacos	Infarto de miocardio, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo")	-	Muy rara	Muy rara
	Angina de pecho (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo")	-	Muy rara	-
	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	-	Muy rara	Poco frecuente
	Taquicardia	-	Poco frecuente*	-
	Palpitaciones	-	Poco frecuente*	Frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión)	-	Frecuente	Poco frecuente
	Vasculitis	-	Poco frecuente*	Muy rara
	Rubefacción	-	-	Frecuente
	Fenómeno de Raynaud	-	No conocida	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor faringolaríngeo	Frecuente	-	-
	Epistaxis	Frecuente	-	-
	Tos	-	Frecuente	Poco frecuente
	Disnea	-	Frecuente	Frecuente
	Broncoespasmo	-	Poco frecuente	-
	Neumonía eosinofílica	-	Muy rara	-
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Vómitos	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
	Dolor abdominal superior e inferior	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Diarrea	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Estreñimiento	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Sequedad de boca	-	Poco frecuente	Poco frecuente
	Pancreatitis	Poco frecuente	Muy rara	Muy rara
	Gastritis	-	-	Muy rara
	Hiperplasia gingival	-	-	Muy rara
	Cambio del hábito intestinal	-	-	Frecuente
	Eructos	Poco frecuente	-	-
	Flatulencia	Frecuente	-	-
Trastornos hepato biliares	Hepatitis citolítica o colestásica (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo")	Poco frecuente	Muy rara	Muy rara
	Ictericia	-	-	Muy rara
	Colestasis	Rara	-	-
	Insuficiencia hepática	Muy rara	-	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipina
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
	Prurito	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
	Urticaria	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
	Púrpura	-	-	Poco frecuente
	Decoloración de la piel	-	-	Poco frecuente
	Hiperhidrosis	-	Poco frecuente	Poco frecuente
	Empeoramiento de la psoriasis	-	Rara*	-
	Exantema	-	-	Poco frecuente
	Alopecia	Poco frecuente	-	Poco frecuente
	Angioedema (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo")	Rara	Poco frecuente	Muy rara
	Dermatitis exfoliativa	-	-	Muy rara
	Penfigoide	-	Poco frecuente*	-
	Síndrome de Stevens-Johnson	Rara	-	Muy rara
	Fotosensibilidad	-	Poco frecuente*	Muy rara
	Necrólisis epidérmica tóxica	Rara	-	No conocida
	Eritema multiforme	Rara	Muy rara	Muy rara
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Hinchazón en las articulaciones	Frecuente	-
Hinchazón de tobillo		-	-	Frecuente
Dolor en una extremidad		Frecuente	-	-
Artralgia		Frecuente	Poco frecuente*	Poco frecuente
Espasmos musculares		Frecuente	Frecuente	Frecuente
Mialgia		Frecuente	Poco frecuente*	Poco frecuente
Dolor de espalda		Frecuente	-	Poco frecuente
Dolor de cuello		Poco frecuente	-	-
Fatiga muscular		Poco frecuente	-	-
Miopatía		Rara	-	-
Miositis		Rara	-	-
Rabdomiólisis		Rara	-	-
Rotura muscular		Rara	-	-
Tendinopatía, complicada a veces con rotura		Rara	-	-
Síndrome tipo lupus		Muy rara	-	-
Miopatía necrosante inmunomediada (Ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo")	No conocida	-	-	
Trastornos renales y urinarios	Alteraciones de la micción	-	-	Poco frecuente
	Nicturia	-	-	Poco frecuente
	Polaquiuria	-	-	Poco frecuente
	Insuficiencia renal	-	Poco frecuente	-
	Insuficiencia renal aguda	-	Muy rara	-
Trastornos del	Disfunción eréctil	-	Poco frecuente	Poco frecuente

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipina
aparato reproductor y de la mama	Ginecomastia	Muy rara	-	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
	Fatiga	Poco frecuente	-	Frecuente
	Edema	-	-	Muy frecuente
	Dolor torácico	Poco frecuente	Poco frecuente*	Poco frecuente
	Dolor	-	-	Poco frecuente
	Malestar	Poco frecuente	Poco frecuente*	Poco frecuente
	Edema periférico	Poco frecuente	Poco frecuente*	-
	Pirexia	Poco frecuente	Poco frecuente*	-
Exploraciones complementarias	Urea sanguínea elevada	-	Poco frecuente*	-
	Creatinina en plasma elevada	-	Poco frecuente*	-
	Enzimas hepáticas elevadas	-	Rara	Muy rara**
	Bilirrubina sanguínea elevada	-	Rara	-
	Aumento de peso	Poco frecuente	-	Poco frecuente
	Leucocitos positivos en orina	Poco frecuente	-	-
	Pérdida de peso	-	-	Poco frecuente
	Anomalías en las pruebas de función hepática	Frecuente	-	-
	Creatina quinasa en sangre elevada	Frecuente	-	-
	Disminución en la hemoglobina y hematocrito	-	Muy rara	-
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caídas	-	Poco frecuente*	-

*Frecuencia calculada a partir de los datos de los ensayos clínicos para las reacciones adversas notificadas después de la comercialización (notificación espontánea).

**En general, compatible con colestasis.

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

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

Se han notificado los siguientes efectos adversos con algunas estatinas:

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

Se han notificado casos de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) con otros IECA. El SIADH puede ser considerado como una complicación muy rara, aunque posible de un tratamiento por IECA, como el perindopril.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 de notificación nacional.

SOBREDOSIS

No hay información sobre la sobredosis con Triveram en seres humanos.

Atorvastatina:

Síntomas y tratamiento

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

Perindopril:

Síntomas:

Los síntomas asociados con una sobredosis por IECA pueden incluir hipotensión, shock circulatorio, alteración electrolítica, fallo renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareo, ansiedad y tos.

Tratamiento:

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

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

Amlodipina:

La experiencia con sobredosis intencionada en seres humanos es limitada.

Síntomas:

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

Tratamiento:

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

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIONES

TRIVERAM 10 mg/5mg/5mg: 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.
TRIVERAM 20mg/5mg/5mg: 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.
TRIVERAM 20mg/10mg/5mg: 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.
TRIVERAM 20mg/10mg/10mg: 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.
TRIVERAM 40mg/10mg/10mg: 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud
Certificado N° 58120
Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie, Gidy, Francia.
Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Castaños 3222 - 3° – C1406IHS - Capital Federal.
Directora Técnica: Nayla Sabbatella – Farmacéutica.
Versión: Fecha aprobación ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-33283749 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 46 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.13 16:05:45 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.13 16:04:40 -03:00

Proyecto de
Folleto para el Paciente

TRIVERAM®

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

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa

COMPOSICIÓN

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

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

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

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

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

Excipientes:

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

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

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

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

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

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es TRIVERAM y para qué se utiliza

Grupo farmacoterapéutico: agentes modificadores de los lípidos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, otras combinaciones, código ATC: C10BX11

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

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

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

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

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

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

Triveram está indicado para los pacientes que ya están recibiendo atorvastatina, amlodipina y perindopril arginina en comprimidos por separado. En lugar de tomar atorvastatina, perindopril arginina y

amlodipina en comprimidos por separado, usted recibirá un comprimido de Triveram que contiene los tres principios activos en la misma dosis.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar TRIVERAM

No tome TRIVERAM:

- si es alérgico a la atorvastatina o a cualquier otra estatina, al perindopril o a cualquier otro IECA, a la amlodipina o a cualquier otro antagonista del calcio o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6),
- si sufre una enfermedad del hígado,
- si ha tenido anomalías inexplicables en las pruebas de función hepática,
- si tiene una presión arterial muy baja (hipotensión grave),
- si sufre shock cardiogénico (estado en el que el corazón no suministra suficiente sangre al cuerpo),
- si sufre un bloqueo del flujo sanguíneo del ventrículo izquierdo,(p.ej. , cardiomiopatía obstructiva hipertrófica y estenosis aórtica de grado alto),
- si padece de insuficiencia cardíaca después de haber tenido un ataque al corazón,
- si ha experimentado síntomas tales como silbidos respiratorios, hinchazón de la cara, lengua o garganta, picor intenso o erupción extensa de la piel con otros tratamientos con IECA o si pertenece a una familia en la que hayan sucedido estos síntomas en cualquier otra circunstancia (trastorno conocido como angioedema),
- si sufre de diabetes o insuficiencia renal y recibe un medicamento para tratar la hipertensión que contiene aliskirén,
 - si está recibiendo diálisis o si pudiera ser sometido a otro tipo de filtración sanguínea. Dependiendo de la máquina utilizada, Triveram puede no ser apropiado,
 - si tiene problemas renales con disminución del suministro sanguíneo a nivel renal (estenosis arterial renal),
- si está siendo actualmente tratado con sacubitril/valsartan, medicamento utilizado para tratar la insuficiencia cardíaca (ver "Advertencias y precauciones" y "Toma de Triveram con otros medicamentos"),
- si usa la combinación de glecaprevir/pibrentasvir para el tratamiento de la hepatitis C,
- si está embarazada o está intentando quedarse embarazada, o si es una mujer en edad fértil y no utiliza métodos anticonceptivos fiables,
- si está en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones

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

- si tiene problemas hepáticos o antecedentes de enfermedad hepática,
- si tiene problemas moderados o graves en los riñones,
- si bebe regularmente grandes cantidades de alcohol,

- si está tomando o ha tomado en los últimos 7 días un medicamento denominado ácido fusídico (medicamento contra las infecciones bacterianas) por vía oral o en inyecciones, ya que la combinación de ácido fusídico y Triveram puede provocar problemas musculares graves (rabdomiólisis).
- si ha tenido dolores musculares repetidos o injustificados, o tiene antecedentes personales o familiares de problemas musculares,
- si usted o un familiar cercano sufre un problema muscular hereditario,
- si sufrió anteriormente problemas musculares durante el tratamiento con otros hipolipemiantes (p. ej., otras estatinas o fibratos),
- si sufre una subactividad de la glándula tiroides (hipotiroidismo),
- si sufre un trastorno o una situación que causa un aumento de los niveles de atorvastatina en la sangre,
- si experimenta síntomas de insuficiencia respiratoria grave durante el tratamiento,
- si sufre de diabetes (azúcar alto en la sangre),
- si tiene insuficiencia cardíaca o cualquier otro problema del corazón,
- si sufre o ha sufrido un ataque reciente al corazón,
- si ha padecido hace poco diarrea o vómitos, o está deshidratado,
- si sufre de estenosis de válvula aórtica o mitral no grave (estrechamiento del vaso sanguíneo principal que surge del corazón o de la válvula mitral del corazón),
- si tiene problemas en los riñones, se ha sometido recientemente a un trasplante de riñón o acude a diálisis,
- si tiene niveles anormalmente altos de una hormona llamada aldosterona en la sangre (aldosteronismo primario),
- si es usted una persona mayor,
- si experimenta una fuerte reacción alérgica con hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta, y tiene dificultades para tragar o respirar (angioedema). Esto puede producirse en cualquier momento del tratamiento. Si desarrolla estos síntomas, suspenda el tratamiento con Triveram y consulte a un médico inmediatamente,
- si usted es de raza negra, porque podría correr más riesgo de angioedema y porque este medicamento podría ser menos eficaz a la hora de reducir su presión arterial que en pacientes no negros,
- si toma alguno de los medicamentos siguientes, el riesgo de angioedema aumenta :
 - racecadotril (utilizado para el tratamiento de la diarrea),
 - sirolimus, everolimus, temsirolimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase llamada inhibidores de mTOR (utilizados para prevenir el rechazo del trasplante de órganos),
 - sacubitril (disponible en asociación a dosis fija con valsartan), utilizado para tratar la insuficiencia cardíaca crónica.

- si piensa someterse a aféresis de LDL (el colesterol de la sangre se elimina con una máquina),
- si está siguiendo un tratamiento de desensibilización para reducir los efectos de la alergia a las picaduras de abeja o de avispa.
- si piensa someterse a anestesia y/o cirugía mayor,
- si sufre de una enfermedad vascular del colágeno (enfermedad del tejido conjuntivo), del tipo de lupus eritematoso generalizado o esclerodermia,
- si sigue una dieta con restricción de la sal o toma sucedáneos de la sal que contengan potasio,
- si su médico le ha dicho que sufre de intolerancia a algunos azúcares.
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos para tratar la hipertensión:
 - un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA) (también conocidos como sartanes, p. ej. valsartan, telmisartán, irbesartán), especialmente si tiene problemas renales relacionados con la diabetes
 - aliskirén

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

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

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

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

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

Niños y adolescentes

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

Toma de Triveram con otros medicamentos

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

Existen algunos medicamentos que pueden afectar al correcto funcionamiento de Triveram y cuyos efectos pueden verse modificados por Triveram. Este tipo de interacción puede disminuir el efecto de uno o ambos medicamentos. Alternativamente, este uso conjunto puede aumentar el riesgo o la gravedad de los efectos adversos, incluyendo el

importante deterioro muscular conocido como rabdomiólisis que se describe en la sección "Posibles efectos adversos". Asegúrese de informar a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- inmunosupresores (medicamentos que reducen las defensas corporales) usados para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias o después de un trasplante (p. ej., ciclosporina, tacrolimus),
- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol, posaconazol (medicamentos para tratar infecciones por hongos),
- rifampicina, eritromicina, claritromicina, telitromicina, ácido fusídico*, trimetoprima (antibióticos para tratar infecciones por bacterias),
- colchicina (utilizada en el tratamiento de la gota, una enfermedad que provoca dolor e hinchazón de las articulaciones debido a cristales de ácido úrico),
- otros medicamentos que regulan los lípidos, como gemfibrozilo, otros fibratos, colestipol, ezetimiba,
- algunos antagonistas de los canales del calcio utilizados en el tratamiento de la angina o la presión arterial alta, p. ej., diltiazem,
- medicamentos que regulan el ritmo cardíaco, como digoxina, verapamilo, amiodarona,
- medicamentos utilizados en el tratamiento de la infección por VIH o de una enfermedad del hígado como la hepatitis C, p. ej., delavirdina, efavirenz, ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, telaprevir, boceprevir y la combinación elbasvir/grazoprevir.,
- warfarina (reduce la coagulación sanguínea),
- anticonceptivos orales,
- estiripentol (anticonvulsivo para tratar la epilepsia),
- cimetidina (utilizada para el ardor de estómago y la úlcera péptica),
- fenazona (analgésico),
- antiácidos (productos para la indigestión que contienen aluminio o magnesio),
- medicamentos obtenidos sin receta: *Hypericum perforatum* o hierba de San Juan (hierba medicinal usada para tratar la depresión),
- dantroleno (perfusión para combatir las anomalías graves de la temperatura corporal),
- otros medicamentos para la hipertensión, incluyendo aliskirén, ARA II (p. ej., valsartan). Ver también la información de las secciones "No tome Triveram" y "Advertencias y precauciones",
- medicamentos ahorradores de potasio (p. ej., triamtereno, amilorida, eplerenona, espironolactona), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, otros medicamentos que pueden aumentar el nivel de potasio en el organismo (como la heparina y el cotrimoxazol también conocido bajo el nombre de trimetoprima/sulfametoxazol),
- estramustina (se usa en el tratamiento del cáncer),
- litio para la manía o la depresión,
- medicamentos que en la mayoría de los casos se utilizan para el tratamiento de la diarrea (racecadotril) o para prevenir el

- rechazo del trasplante de órganos (sirolimus, everolimus, temsirolimus y otros medicamentos pertenecientes a la clase llamada inhibidores de mTOR). Ver la sección "Advertencias y precauciones",
- sacubitril/valsartan (utilizado para tratar la insuficiencia cardíaca crónica). Ver las secciones "No tome Triveram" y "Advertencias y precauciones",
 - medicamentos para tratar la diabetes (como la insulina, la metformina o las gliptinas),
 - baclofeno (usado para tratar la rigidez muscular en enfermedades como la esclerosis múltiple),
 - antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., ibuprofeno) para aliviar el dolor o tratar la inflamación (p. ej., en caso de artritis reumatoide) o ácido acetilsalicílico en dosis altas,
 - vasodilatadores, incluidos los nitratos (productos que dilatan los vasos sanguíneos),
 - medicamentos para tratar trastornos mentales como la depresión, la ansiedad, la esquizofrenia, etc. (p. ej., antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos),
 - medicamentos usados para el tratamiento de la presión arterial baja, el shock o el asma (p. ej., efedrina, noradrenalina o adrenalina),
 - sales de oro, sobre todo si se administran por vía intravenosa (se usan para tratar los síntomas de la artritis reumatoide),
 - alopurinol (para tratar la gota),
 - procainamida (para tratar los latidos cardíacos irregulares).

* Si tiene que tomar ácido fusídico por vía oral para el tratamiento de una infección bacteriana, tendrá que dejar de tomar Triveram temporalmente. El médico le indicará cuándo puede volver a tomar Triveram. Aunque es raro, la combinación de Triveram y ácido fusídico puede provocar debilidad, sensibilidad y dolor musculares (rabdomiólisis). Para más información sobre la rabdomiólisis, ver la sección "Posibles efectos adversos").

Toma de Triveram con alimentos, bebidas y alcohol

Es preferible tomar TRIVERAM antes de las comidas.

Pomelo o zumo de pomelo

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

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

Alcohol

Evite beber mucho alcohol mientras tome este medicamento. Ver los detalles en "Advertencias y precauciones".

Embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Este medicamento no debe administrarse durante el embarazo.

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

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

Triveram contiene lactosa

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

Triveram contiene sodio.

Triveram contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, es esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar TRIVERAM

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

Posología

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

Forma de administración

Vía oral.

Uso en niños y adolescentes

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

Si toma más Triveram del que debe

Consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico.

Si toma un número excesivo de comprimidos, póngase en contacto con el servicio de emergencias más cercano o comuníquese de inmediato con su médico. La toma de un número excesivo de comprimidos puede

bajar demasiado la presión arterial, incluso peligrosamente baja. Puede hacer que se maree, se desmaye, se sienta aturdido o débil. Si le ocurre esto, una maniobra que puede ayudarle es acostarse y elevar las piernas. Si la caída de tensión es lo suficientemente grave, puede producirse un shock. Podría notar la piel fría y húmeda y perder el conocimiento.

Si olvidó tomar Triveram

Es importante tomar este medicamento cada día ya que un tratamiento regular es más eficaz. Sin embargo, en caso de que olvide una dosis de Triveram, tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Triveram

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

4. Posibles efectos adversos

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

Si usted experimenta alguno de estos efectos adversos o síntomas que pueden ser graves, suspenda el medicamento y acuda de inmediato al médico:

- hinchazón de los párpados, la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta, dificultad para respirar (angioedema) (poco frecuentes, pueden afectar a 1 de cada 100 personas) (ver la sección "Advertencias y precauciones"),
- reacciones graves de la piel, por ejemplo, erupción cutánea intensa, urticaria, enrojecimiento de toda la piel, picor intenso, ampollas, descamación e hinchazón de la piel, inflamación de las mucosas (síndrome de Stevens Johnson, necrolisis epidérmica tóxica) u otras reacciones alérgicas (raras, pueden afectar a 1 de cada 1.000 personas),
- debilidad, dolor a la palpación o rotura muscular o coloración rojo amarillada de la orina, y, especialmente, si al mismo tiempo tiene malestar o fiebre; puede ser debida a una alteración muscular que puede llegar a ser mortal y causar problemas en los riñones (raras, pueden afectar a 1 de cada 1.000 personas),
- debilidad de los brazos o de las piernas o problemas para hablar, que pueden ser el signo de un posible ictus (muy raras, pueden afectar a 1 de cada 10.000 personas),
- mareos intensos (frecuentes, pueden afectar a 1 de cada 10 personas) o desmayos (poco frecuentes, pueden afectar a 1 de cada 100 personas) debidos a una presión arterial baja,
- latidos cardíacos inusualmente rápidos o irregulares (poco frecuentes, pueden afectar a 1 de cada 100 personas),
- dolor en el pecho (angina) o ataque al corazón (muy raras, pueden afectar a 1 de cada 10.000 personas),

- silbidos respiratorios repentinos, dolor en el pecho, falta de aire o dificultad para respirar (broncoespasmo) (poco frecuentes, pueden afectar a 1 de cada 100 personas),
- inflamación del páncreas con posible dolor intenso en el abdomen y en la espalda acompañado de una fuerte sensación de malestar (poco frecuentes, pueden afectar a 1 de cada 100 personas),
- si experimenta problemas con hemorragias o hematomas inesperados o inusuales, esto puede sugerir un problema de hígado (muy raras, pueden afectar a menos de 1 de cada 10.000 personas),
- coloración amarillenta de la piel o los ojos (ictericia) que puede ser un signo de hepatitis (muy raras, pueden afectar a 1 de cada 10.000 personas),
- erupción de la piel que con frecuencia se inicia con placas rojas y picor en la cara, los brazos o las piernas (eritema multiforme) (muy raras, pueden afectar a 1 de cada 10.000 personas),
- síndrome tipo lupus (incluyendo erupción cutánea, trastornos articulares y posibles efectos en las células sanguíneas) (muy raras, pueden afectar a 1 de cada 10.000 personas),

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

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

- Edema (retención de agua).

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

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

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

- anorexia (pérdida de apetito), ganancia o pérdida de peso, disminución de los niveles de azúcar en la sangre (si usted es diabético, debe continuar controlando cuidadosamente sus niveles de azúcar en la sangre)
- pesadillas, insomnio, trastornos del sueño, somnolencia, alteración del humor, ansiedad, depresión
- entumecimiento u hormigueo en los dedos de manos y pies o en los miembros, reducción de la sensibilidad al dolor o al tacto, cambios en el sentido del gusto, pérdida de memoria
- visión borrosa,
- presión arterial baja
- estornudos/congestión nasal producida por inflamación de la mucosa de la nariz (rinitis)
- eructos, boca seca, dolor abdominal superior e inferior
- picor intenso o erupción extensa de la piel, placas rojas en la piel, decoloración de la piel, aparición de ampollas en la piel, urticaria, reacción de sensibilidad a la luz (aumento en la sensibilidad de la piel al sol), caída del pelo
- problemas de riñón, trastornos al orinar, mayor necesidad de orinar por la noche, aumento del número de micciones
- incapacidad para obtener una erección, impotencia, molestias o aumento del tamaño de las mamas en los hombres
- dolor de cuello, cansancio muscular
- sensación de malestar, temblor, desmayo, caída, dolor en el pecho, malestar general, aumento de la temperatura (fiebre), aumento de la sudoración, dolor
- taquicardia (ritmo cardíaco rápido), vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos)
- aumento de los eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos)
- análisis de glóbulos blancos en orina positivo
- cambio en los parámetros de laboratorio: elevación del potasio en sangre que revierte al retirar la medicación, nivel bajo de sodio, hipoglucemia (nivel muy bajo de azúcar en la sangre) en el caso de pacientes diabéticos, elevación de la urea en sangre y de la creatinina en sangre

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

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

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

- neumonía eosinófila (tipo raro de neumonía)
- pérdida de la audición
- hipersensibilidad a la luz
- aumento de la tensión muscular

- hinchazón de las encías
- insuficiencia renal aguda
- distensión abdominal (gastritis)
- función hepática anómala, color amarillento de la piel (ictericia), aumento de las enzimas hepáticas que puede modificar algunas pruebas médicas
- cambios en los parámetros sanguíneos, por ejemplo, disminución de los glóbulos blancos y rojos, disminución de la hemoglobina, disminución del número de plaquetas, que podría ocasionar hematomas inusuales o hemorragias inusualmente frecuentes (daño en los glóbulos rojos), enfermedad como resultado de la destrucción de glóbulos rojos.

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

- debilidad muscular constante
- temblores, rigidez postural, inexpressión facial, lentitud de movimientos y desequilibrio y vacilación al andar.
- cambio de color, entumecimiento y dolor en dedos de manos o pies (fenómeno de Raynaud).

Orinas concentradas (de color oscuro), náuseas o vómitos, calambres musculares, confusión y crisis que pueden ser explicadas por una secreción inadecuada de la hormona antidiurética pueden ocurrir con IECA. Si desarrolla estos síntomas, por favor contacte con su médico lo más rápidamente posible.

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de TRIVERAM

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

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

Los comprimidos son estables durante 10 días después de la apertura del envase de polipropileno de 10 comprimidos (solo para la dosis de 10/5/5 mg).

Los comprimidos son estables durante 30 días después de la apertura del envase de polipropileno de 28 comprimidos.

Los comprimidos son estables durante 30 días después de la apertura del envase de polipropileno de 30 comprimidos.

Los comprimidos son estables durante 100 días después de la apertura del envase de polietileno de alta densidad de 100 comprimidos.

Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

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 ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Aspecto del producto

Triveram 10/5/5 mg comprimidos son comprimidos recubiertos, amarillos, redondos, con la inscripción "1" en una cara y * en la otra

Triveram 20/5/5 mg comprimidos son comprimidos recubiertos amarillos, redondos, con la inscripción "2" en una cara y * en la otra

Triveram 20/10/5 mg comprimidos son comprimidos recubiertos, amarillos, cuadrados, con la inscripción "3" en una cara y * en la otra

Triveram 20/10/10 mg comprimidos son comprimidos recubiertos, amarillos, elípticos, con la inscripción "4" en una cara y * en la otra

Triveram 40/10/10 mg comprimidos son comprimidos recubiertos, amarillos, elípticos, con la inscripción "5" en una cara y * en la otra

PRESENTACIONES:

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud

Certificado N° 58120

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie, Gidy, Francia.

Representante e importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

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

Directora Técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

Versión: Fecha de Aprobación por ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-33283749 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.13 16:05:17 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.13 16:05:18 -03:00