

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg cápsulas duras. Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg cápsulas duras. Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg cápsulas duras. Trinomia 100 mg/40 mg/10 mg cápsulas duras. Trinomia 100 mg/40 mg/5 mg cápsulas duras. Trinomia 100 mg/40 mg/2,5 mg cápsulas duras. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg cápsulas duras: cada cápsula contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico, 20 mg de atorvastatina (como 21,69 mg de atorvastatina cálcica trihidrato) y 10 mg de ramipril. Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg cápsulas duras: cada cápsula contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico, 20 mg de atorvastatina (como 21,69 mg de atorvastatina cálcica trihidrato) y 5 mg de ramipril. Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg cápsulas duras: cada cápsula contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico, 20 mg de atorvastatina (como 21,69 mg de atorvastatina cálcica trihidrato) y 2,5 mg de ramipril. Excipiente(s) con efecto conocido: contiene 73,61 mg de lactosa monohidrato y 0,48 mg de lecitina de soja. Para más información, consultar la lista completa de excipientes. Trinomia 100 mg/40 mg/10 mg cápsulas duras: cada cápsula contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico, 40 mg de atorvastatina (como 43,38 mg de atorvastatina cálcica trihidrato) y 10 mg de ramipril. Trinomia 100 mg/40 mg/5 mg cápsulas duras: cada cápsula contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico, 40 mg de atorvastatina (como 43,38 mg de atorvastatina cálcica trihidrato) y 5 mg de ramipril. Trinomia 100 mg/40 mg/2,5 mg cápsulas duras: cada cápsula contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico, 40 mg de atorvastatina (como 43,38 mg de atorvastatina cálcica trihidrato) y 2,5 mg de ramipril. **Excipiente(s) con efecto conocido:** contiene 79,40 mg de lactosa monohidrato y 0,48 mg de lecitina de soja. Para más información, consultar la lista completa de excipientes.

**3. FORMA FARMACÉUTICA:** Cápsula dura. Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg cápsulas duras: cápsulas de gelatina dura del tamaño 0 (longitud aproximadamente 21,7 mm) con la tapa y el cuerpo opacos de color rosa pálido, que llevan impresa la leyenda «AAR 100/20/10» que contienen: 2 comprimidos recubiertos con película, de color blanco o blanquecino, con 50 mg de ácido acetilsalicílico, con las letras «AS» grabadas; 2 comprimidos recubiertos con película, de color pardo-verdoso, con 10 mg de atorvastatina, con las letras «AT» grabadas; 1 comprimido recubierto con película, de color amarillo pálido, con 10 mg de ramipril, con las letras «R1» grabadas. Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg cápsulas duras: Cápsulas de gelatina dura del tamaño 0 (longitud aproximadamente 21,7 mm) con la tapa opaca de color rosa pálido y el cuerpo opaco de color gris claro, que llevan impresa la leyenda «AAR 100/20/5» que contienen: 2 comprimidos recubiertos con película, de color blanco o blanquecino, con 50 mg de ácido acetilsalicílico, con las letras «AS» grabadas; 2 comprimidos recubiertos con película, de color pardo-verdoso, con 10 mg de atorvastatina, con las letras «AT» grabadas; 1 comprimido recubierto con película, de color amarillo pálido, con 5 mg de ramipril, con las letras «R5» grabadas. Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg cápsulas duras: cápsulas de gelatina dura del tamaño 0 (longitud aproximadamente 21,7 mm) con la tapa y el cuerpo opacos de color gris claro, que llevan impresa la leyenda «AAR 100/20/2,5» que contienen: 2 comprimidos recubiertos con película, de color blanco o blanquecino, con 50 mg de ácido acetilsalicílico, con las letras «AS» grabadas; 2 comprimidos recubiertos con película, de color pardo-verdoso, con 10 mg de atorvastatina, con las letras «AT» grabadas; 1 comprimido recubierto con película, de color amarillo pálido, con 2,5 mg de ramipril, con las letras «R2» grabadas. Trinomia 100 mg/40 mg/10 mg cápsulas duras: cápsulas de gelatina dura del tamaño 0 (longitud aproximadamente 21,7 mm) con la tapa y el cuerpo opacos de color naranja, que llevan impresa la leyenda «AAR 100/40/10» que contienen: 2 comprimidos recubiertos con película, de color blanco o blanquecino, con 50 mg de ácido acetilsalicílico, con las letras «AS» grabadas; 2 comprimidos recubiertos con película, de color rosa, con 20 mg de atorvastatina, con las letras «AT» grabadas; 1 comprimido recubierto con película, de color amarillo pálido, con 10 mg de ramipril, con las letras «R1» grabadas. Trinomia 100 mg/40 mg/5 mg cápsulas duras: cápsulas de gelatina dura del tamaño 0 (longitud aproximadamente 21,7 mm) con la tapa opaca de color naranja y el cuerpo opaco de color blanco, que llevan impresa la leyenda «AAR 100/40/5» que contienen: 2 comprimidos recubiertos con película, de color blanco o blanquecino, con 50 mg de ácido acetilsalicílico, con las letras «AS» grabadas; 2 comprimidos recubiertos con película, de color rosa, con 20 mg de atorvastatina, con las letras «AT» grabadas; 1 comprimido recubierto con película, de color amarillo pálido, con 5 mg de ramipril, con las letras «R5» grabadas. Trinomia 100 mg/40 mg/2,5 mg cápsulas duras: cápsulas de gelatina dura del tamaño 0 (longitud aproximadamente 21,7 mm) con la tapa y el cuerpo opacos de color blanco, que llevan impresa la leyenda «AAR 100/40/2,5» que contienen: 2 comprimidos recubiertos con película, de color blanco o blanquecino, con 50 mg de ácido acetilsalicílico, con las letras «AS» grabadas; 2 comprimidos recubiertos con película, de color rosa, con 20 mg de atorvastatina, con las letras «AT» grabadas; 1 comprimido recubierto con película, de color amarillo pálido, con 2,5 mg de ramipril, con las letras «R2» grabadas.

**4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Trinomia está indicado en la prevención secundaria de accidentes cardiovasculares, como tratamiento de sustitución en pacientes adultos controlados de forma adecuada de los monocomponentes administrados concomitantemente en dosis terapéuticas equivalentes. **4.2 Posología y forma de administración:** **Posología:** **Adultos:** Los pacientes actualmente controlados con dosis terapéuticas equivalentes de ácido acetilsalicílico, atorvastatina y ramipril pueden cambiar directamente a cápsulas de Trinomia. Se iniciará el tratamiento bajo supervisión médica (ver sección 4.4). Para la prevención cardiovascular, la dosis de mantenimiento de ramipril es de 10 mg una vez al día. **Población pediátrica** Trinomia está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.3). **Poblaciones especiales:** **Pacientes con insuficiencia renal:** La dosis diaria en pacientes con insuficiencia renal debe basarse en el aclaramiento de creatinina (ver sección 5.2): Si el aclaramiento de creatinina es  $\geq 60$  ml/min, la dosis máxima diaria de ramipril es de 10 mg; Si el aclaramiento de creatinina está entre 30-60 ml/min, la dosis máxima diaria de ramipril es de 5 mg; En pacientes sometidos a hemodiálisis o con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min), Trinomia está contraindicado (ver sección 4.3). **Pacientes con insuficiencia hepática:** Trinomia debe administrarse con precaución en caso de insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2). Se deben realizar pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento y regularmente durante el mismo. A los pacientes que desarrollen signos o síntomas indicativos de daño hepático se les deben realizar pruebas de función hepática. A los pacientes que desarrollen un aumento de los niveles de transaminasas se les debe realizar un seguimiento hasta que se resuelva la(s) anomalía(s). Si persiste un aumento de las transaminasas superior a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), se recomienda suspender el tratamiento con Trinomia (ver sección 4.8). Además, la dosis máxima diaria de ramipril en estos pacientes es de 2,5 mg y el tratamiento solo se debe iniciar bajo supervisión médica estricta. En pacientes con insuficiencia hepática grave o activa, Trinomia está contraindicado (ver sección 4.3). **Pacientes de edad avanzada:** En pacientes de edad avanzada y frágiles, el tratamiento debe iniciarse con precaución por un mayor riesgo de reacciones adversas. **Administración concomitante con otros medicamentos:** En pacientes que tomen los antivirales contra la hepatitis C elbasvir/grazoprevir de forma concomitante con atorvastatina, la dosis de atorvastatina no debe superar los 20 mg/día (ver las secciones 4.4 y 4.5). **Forma de administración:** Trinomia cápsulas duras se administra por vía oral. Trinomia debe administrarse por vía oral como cápsula única diaria, preferiblemente después de una comida. Trinomia debe tragarse con algún líquido. No debe masticarse ni aplastarse antes de tragar. La cápsula no debe abrirse. El sistema de cierre garantiza las propiedades farmacológicas de los fármacos activos. No se debe consumir zumo de pomelo mientras se tome Trinomia. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, a otros salicilatos, a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), a cualquier otro inhibidor de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) o a la tartrazina (ver sección 6.1). Hipersensibilidad a la soja o a los cacahuets. En caso de antecedentes de crisis asmática u otra reacción alérgica al ácido salicílico y otros analgésicos/antiinflamatorios no esteroideos. Úlcera péptica recurrente activa o antecedentes y/o hemorragia gástrica/intestinal, u otras clases de hemorragia como hemorragias cerebrovasculares. Hemofilia y otros trastornos de la coagulación. Insuficiencia hepática y renal graves (ver sección 4.2). Pacientes en hemodiálisis (ver sección 4.2). Insuficiencia cardíaca grave. Tratamiento concomitante con metotrexato en dosis semanales iguales o superiores a 15 mg (ver sección 4.5). Uso concomitante de Trinomia con medicamentos con aliskirán está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1). Pacientes con pólipos nasales asociados al asma inducido o exacerbado por el ácido acetilsalicílico. Hepatopatía activa o elevaciones persistentes no explicadas de las transaminasas séricas que excedan en 3 veces el límite superior normal (ver sección 4.4). Durante el embarazo y la lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos fiables (ver sección 4.6). Debido al riesgo de rabdomiólisis, tratamiento concomitante con tizanarín o ritonavir (ver secciones 4.4 y 4.5). Debido al riesgo de rabdomiólisis, tratamiento concomitante con ciclosporina (ver secciones 4.4 y 4.5). Antecedentes de angioedema (hereditario, idiopático o por angioedema previo con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARAI]). Tratamientos extracorpóreos que impliquen el contacto de la sangre con superficies de carga negativa (ver sección 4.5). Estenosis bilateral significativa de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en un solo riñón funcionante. No debe administrarse ramipril a pacientes hipotensos o hemodinámicamente inestables. Niños y adolescentes menores de 18 años. En niños menores de 16 años con fiebre, gripe o varicela, existe riesgo de síndrome de Reye. Pacientes tratados con los antivirales contra la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir. El uso concomitante de sacubitril/valsartán. El tratamiento con Trinomia no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.4 y 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Trinomia debe utilizarse solo como tratamiento de sustitución en pacientes controlados de forma adecuada con los monocomponentes administrados concomitantemente en dosis terapéuticas equivalentes. **Advertencias para poblaciones especiales:** Se requiere una vigilancia médica especialmente estrecha en caso de: Hipersensibilidad a otros analgésicos/antiinflamatorios/antipiréticos/antirreumáticos u otros alérgenos (ver sección 4.3). Otras alergias conocidas (p. ej., reacciones cutáneas, prurito, urticaria), asma bronquial, rinitis alérgica, inflamación de las mucosas nasales (hiperplasia adenoidal) y otras enfermedades respiratorias crónicas (ver sección 4.3). Pacientes con antecedentes de úlceras gástricas o intestinales o hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.3) Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal (ver sección 4.2). Pacientes con especial riesgo de hipotensión: En pacientes con intensa activación del sistema renina-aldosterona-angiotensina, insuficiencia cardíaca transitoria o persistente tras IM, pacientes con riesgo de isquemia cardíaca o cerebral, en caso de hipotensión, es necesaria la supervisión médica con monitorización de la presión arterial para reducir el riesgo de un descenso pronunciado agudo de la presión arterial y un deterioro de la función renal debido a la inhibición de la ECA (ver sección 4.3). Deterioro de la circulación cardiovascular (vasculopatía renal, insuficiencia cardíaca congestiva, disminución del volumen, cirugía mayor, septicemia o hemorragias graves). Pacientes con déficit de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Pacientes con riesgo de niveles elevados de ácido úrico. Pacientes que consumen cantidades considerables de alcohol y/o con antecedentes de enfermedades hepáticas. Diagnóstico de embarazo: el tratamiento se interrumpirá inmediatamente y, si es oportuno, se iniciará un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6). Los inhibidores de la ECA aumentan la tasa de angioedema en pacientes de raza negra, en comparación con los de otras etnias. Ramipril, como otros inhibidores de la ECA, puede ser menos eficaz para disminuir la presión arterial en pacientes de raza negra, probablemente por la mayor prevalencia de hipertensión arterial con nivel bajo de renina en la población negra hipertensa. **Es necesaria monitorización durante el tratamiento en caso de:** Tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes. Tratamiento concomitante con ibuprofeno. Pacientes que desarrollan algún signo o síntoma indicativo de daño hepático. **Cirugía:** El tratamiento con Trinomia se interrumpirá provisionalmente unos días antes de una intervención quirúrgica mayor programada y cuando sobrevenga cualquier afección quirúrgica o médica mayor. En el caso de intervenciones menores, como extracciones dentales, Trinomia puede prolongar el tiempo de sangría. Se recomienda un seguimiento estrecho de los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2). Existe un riesgo de insuficiencia renal, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o tras un trasplante renal. Potasio en sangre: Los IECA pueden causar hipopotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal y/o en pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio, trimetoprima o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol y en especial antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina, se puede dar hipopotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que reciben IECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre (ver sección 4.5). Otras situaciones en que se puede incrementar el riesgo de hipopotasemia son edad avanzada ( $> 70$  años), diabetes mellitus no controlada, deshidratación, descompensación cardíaca aguda o acidosis metabólica. **Advertencias sobre efectos adversos específicos: Efectos hepáticos:** Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina y posteriormente de forma periódica. Se deben realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta anomalía(s) quede(n) resuelta(s). En caso de un aumento persistente de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de Trinomia (ver sección 4.8). Trinomia debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática. **Prevención del ictus mediante una reducción intensiva de los niveles de colesterol (SPARCL).** En un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria (EC) que habían padecido recientemente un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT), se observó que había una mayor incidencia de ictus hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento con atorvastatina 80 mg en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. Para pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance beneficio riesgo de atorvastatina 80 mg es incierto, y se habrá de considerar cuidadosamente el potencial riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento. **Efectos sobre el músculo esquelético:** Atorvastatina, al igual que los demás inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede en raras ocasiones afectar a la musculatura esquelética y provocar mialgia, miositis y miopatía, que pueden progresar a rabdomiólisis, una enfermedad potencialmente mortal caracterizada por niveles muy altos ( $> 10$  veces el LSN) de creatina cinasa (CK), mioglobina y mioglobinuria, que puede conducir a insuficiencia renal. **Antes de comenzar el tratamiento:** atorvastatina se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rabdomiólisis. Antes de comenzar el tratamiento con estatinas, se deben determinar los niveles de CK en las siguientes situaciones: insuficiencia renal, hipotiroidismo, antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias, antecedentes de toxicidad muscular por una estatina u un fibrato, antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol, en ancianos (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rabdomiólisis, situaciones en las que se puede producir un aumento en los niveles plasmáticos, como interacciones (ver sección 4.5) y en poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones genéticas (ver sección 5.2). En todas las circunstancias enumeradas anteriormente, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente. Si los niveles de CK son significativamente elevados en el estado basal ( $> 5$  veces el LSN) no debe iniciarse el tratamiento. **Determinación de la creatina quinasa:** Los niveles de creatina quinasa (CK) no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CK están significativamente elevados ( $> 5$  veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados. Durante el tratamiento: Se pedirá a los pacientes que informen inmediatamente si aparece dolor muscular, calambres o debilidad, en especial si van acompañados de malestar o fiebre. Si estos síntomas se producen mientras un paciente recibe tratamiento con atorvastatina, se determinarán los valores de CK. Si dichos valores son significativamente altos ( $> 5 \times$  LSN) se interrumpirá el tratamiento. Si los síntomas musculares son intensos y causan malestar diario, incluso si los valores de CK no llegan a  $5 \times$  LNS, se considerará la interrupción del tratamiento. Si los síntomas remiten y la CK recupera los valores normales, puede considerarse administrar de nuevo atorvastatina o cambiar a otra estatina distinta, siempre con un estrecho seguimiento del paciente. El tratamiento con Trinomia debe interrumpirse si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK ( $> 10 \times$  LSN) o en caso de que se diagnostique o se sospeche rabdomiólisis. Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina quinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina. **Tratamiento concomitante con otros medicamentos:** El riesgo de rabdomiólisis aumenta cuando se administra de forma concomitante atorvastatina con ciertos

medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (por ejemplo, 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. En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con atorvastatina sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja. Además, en el caso de potentes inhibidores de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes (ver sección 4.5). Trínomia no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rhabdólisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5): Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad. El tratamiento con estatinas podrá ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria la utilización de ácido fusídico sistémico de acción prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de Trínomia y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica. **Neumopatía intersticial:** Se han comunicado casos excepcionales de neumopatía intersticial con algunas estatinas, especialmente con el tratamiento a largo plazo (ver sección 4.8). Los síntomas que presenta pueden incluir disnea, tos no productiva y empeoramiento general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado neumopatía intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con la estatina. **Diabetes Mellitus:** Algunas evidencias sugieren que las estatinas como medicamentos que elevan los niveles de glucosa en algunos pacientes, con alto riesgo de sufrir diabetes, pueden producir una hiperglucemia que requiera el tratamiento de diabetes. Sin embargo este riesgo es compensado por la reducción de riesgo vascular de las estatinas y por tanto no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo de sufrir diabetes (niveles de glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión arterial) deben someterse a un control tanto clínico como bioquímico, de acuerdo con las directrices nacionales. **Angioedema:** Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido ramipril (ver sección 4.8). En caso de angioedema, debe interrumpirse la administración de Trínomia. Debe iniciarse inmediatamente un tratamiento de urgencia. Se mantendrá en observación a los pacientes al menos 12 a 24 horas y se dará el alta tras la completa resolución de los síntomas. Se ha notificado angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido ramipril (ver sección 4.8). Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas y vómitos). El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado debido al riesgo elevado de sufrir angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de Trínomia. El tratamiento con Trínomia no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.3 y 4.5). El uso concomitante de IECA con rabeprazol, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5). Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con rabeprazol, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya está tomando un IECA. **Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):** Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1). Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética. **Reacciones anafilácticas durante la desensibilización:** La probabilidad y gravedad de las reacciones anafilácticas y anafilactoides a venenos de insectos y otros alérgenos aumenta con la inhibición de la ECA. Antes de la desensibilización cabe considerar la interrupción provisional de Trínomia. **Neutropenia/agranulocitosis:** Se han observado en muy raras ocasiones neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia, y también se ha descrito mielosupresión. Se recomienda la vigilancia de la cifra de leucocitos. Se aconseja un seguimiento más frecuente en la fase inicial del tratamiento y en pacientes con insuficiencia renal, colagenopatías (p. ej., lupus eritematoso o esclerodermia) y los tratados con otras especialidades farmacéuticas que puedan alterar el hemograma (ver secciones 4.5 y 4.8). **Tos:** Se ha descrito tos con el uso de inhibidores de la ECA. Típicamente es una tos seca y persistente que desaparece tras interrumpir el tratamiento. La tos provocada por los inhibidores de la ECA debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos. **Excipientes:** Trínomia contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malaabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** **Ácido acetilsalicílico:** **Interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas:** **Efecto sobre ácido acetilsalicílico de la coadministración de otros fármacos.** Otros inhibidores de la agregación plaquetaria: Los inhibidores de la agregación plaquetaria como ticlopidina y clopidogrel pueden prolongar el tiempo de coagulación. Otros analgésicos/antiinflamatorios no esteroideos y antirreumáticos: Estos fármacos aumentan el riesgo de hemorragia y úlceras gastrointestinales. **Glucocorticosteroides sistémicos (excepto la hidrocortisona como tratamiento sustitutivo en la enfermedad de Addison):** Los glucocorticosteroides sistémicos aumentan el riesgo de hemorragias y úlceras gastrointestinales. **Diuréticos:** Los AINE pueden provocar insuficiencia renal aguda, sobre todo en pacientes deshidratados. En caso de uso simultáneo de Trínomia y diuréticos, se recomienda vigilar la adecuada hidratación de los pacientes. **Alcohol:** El alcohol aumenta el riesgo de hemorragias y úlceras gastrointestinales. **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):** Los ISRS aumentan el riesgo de hemorragia, especialmente gastrointestinal, por sus efectos sinérgicos. **Uricosúricos:** El tratamiento concomitante con Trínomia reduce el efecto de los uricosúricos y aumenta las concentraciones plasmáticas de ácido acetilsalicílico al reducir su excreción. **Metamizol:** Puede reducir el efecto antiagregante plaquetario del ácido acetilsalicílico si se administra concomitantemente. Por consiguiente, esta combinación se debe usar con precaución en pacientes que están tomando dosis bajas de ácido acetilsalicílico como cardioprotector. **Efecto sobre otros fármacos de la coadministración de ácido acetilsalicílico.** **Tratamiento con anticoagulantes y trombolíticos:** El ácido acetilsalicílico puede aumentar el riesgo de hemorragia si se toma antes o al mismo tiempo que un tratamiento anticoagulante y trombolítico. Por consiguiente, se vigilará a los pacientes en tratamiento anticoagulante y trombolítico para detectar signos de hemorragia interna y externa. **Digoxina:** Los AINE aumentan las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda la vigilancia de los niveles plasmáticos de digoxina durante el tratamiento concomitante o la interrupción de Trínomia. **Antidiabéticos, incluida la insulina:** La administración concomitante de Trínomia y antidiabéticos, incluida la insulina, aumenta el efecto hipoglucemiante de estos fármacos. Se recomienda el control de la glucemia. (véase el apartado **Interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas de ramipril: Precauciones de uso**, a continuación). **Metotrexato:** Los salicilatos pueden desplazar al metotrexato de su unión a las proteínas del plasma y reducir su aclaramiento renal, lo que induce concentraciones plasmáticas tóxicas de metotrexato. Está contraindicado el tratamiento concomitante con metotrexato en dosis semanales iguales o superiores a 15 mg (ver sección 4.3). Para dosis de metotrexato inferiores a 15 mg semanales, debe hacerse un seguimiento de la función renal y el hemograma, especialmente al inicio del tratamiento. **Ácido valproico:** Los salicilatos pueden desplazar al ácido valproico de las proteínas plasmáticas, lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de ácido valproico. **Ibuprofeno:** No hay pruebas concluyentes respecto al potencial de interacción cuando el ácido acetilsalicílico se combina con ibuprofeno a largo plazo, aunque algunos datos experimentales han demostrado una reducción del efecto sobre la agregación plaquetaria (ver sección 5.1). **Antiácidos:** Los antiácidos pueden aumentar la eliminación renal de salicilatos por alcalinización de la orina. **Inhibidores de la ECA:** Aunque se ha descrito que el ácido acetilsalicílico puede disminuir el efecto beneficioso de los inhibidores de la ECA reduciendo la síntesis de las prostaglandinas vasodilatadoras, varios estudios han demostrado una interacción negativa de los inhibidores de la ECA con dosis altas de ácido acetilsalicílico (es decir, ≥ 325 mg), pero no con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (es decir, ≤ 100 mg). **Ciclosporina:** Los AINE pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda un seguimiento estrecho de la función renal, especialmente en pacientes de edad avanzada. **Vancomicina:** El ácido acetilsalicílico puede aumentar el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina. **Interferón α:** El ácido acetilsalicílico puede reducir el efecto del interferón α. **Litio:** Los AINE reducen la eliminación de litio, de manera que los niveles plasmáticos de este elemento pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINE. Si es necesaria tal combinación, deben vigilarse estrechamente las concentraciones plasmáticas de litio durante el inicio, el ajuste y la retirada del tratamiento. **Barbitúricos:** El ácido acetilsalicílico aumenta los niveles plasmáticos de barbitúricos. **Zidovudina:** El ácido acetilsalicílico puede aumentar los niveles plasmáticos de zidovudina, por inhibición competitiva de la glucuronidación o inhibiendo directamente el metabolismo microsomal hepático. **Fenitoína:** El ácido acetilsalicílico puede aumentar los niveles plasmáticos de fenitoína. **Pruebas analíticas:** El ácido acetilsalicílico puede alterar los resultados de los análisis siguientes. **Sangre:** Aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoniaco, bilirrubina, colesterol, creatina cinasa, digoxina, tiroxina libre, lactato deshidrogenasa (LDH), tiroxina unida a globulinas, triglicéridos, ácido úrico y ácido valproico; aumento (interferencia analítica) de glucosa, paracetamol y proteínas totales; disminución (biológica) de tiroxina libre, glucosa, fenitoína, TSH, TSH-RH, tiroxina, triglicéridos, triiodotironina, ácido úrico y aclaramiento de creatinina; disminución (interferencia analítica) de transaminasas (ALT), albúmina, fosfatasa alcalina, colesterol, creatina cinasa, lactato deshidrogenasa (LDH) y proteínas totales. **Orina:** Disminución (biológica) de estríol; disminución (interferencia analítica) de ácido 5-hidroxiindolacético, ácido 4-hidroxi-3-metoximandélico, estrógenos totales y glucosa. **Atorvastatina:** **Interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas:** **Efecto sobre atorvastatina de la coadministración de otros fármacos:** Atorvastatina se metaboliza por 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), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina (ver sección 5.2). La administración concomitante de fármacos inhibidores de la CYP3A4 o las proteínas transportadoras puede elevar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y el riesgo de miopatía. El riesgo también puede aumentar con la administración concomitante de atorvastatina y otros fármacos con potencial para inducir miopatía, como los derivados del ácido fibrótico, ácido fusídico y ezetimiba (ver secciones 4.3 y 4.4). **Inhibidores de la CYP3A4:** Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado su capacidad para elevar sustancialmente las concentraciones de atorvastatina (véase la tabla 1 y la información específica a continuación). Debe evitarse en la medida de lo posible la coadministración de inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, algunos antivirales utilizados para el tratamiento del VHC (por ejemplo, elbasvir/grazoprevir) e inhibidores de las proteasas del VIH como ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). En los casos que no pueda evitarse la administración concomitante de estos medicamentos con atorvastatina, se debe considerar el uso de dosis inicial y máxima inferiores de atorvastatina y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente (ver Tabla 1). Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (p. ej., eritromicina, diltiazem, verapamil y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones de atorvastatina (véase la tabla 1). Se ha observado un aumento del riesgo de miopatía con el uso de eritromicina junto con estatinas. Aún no han concluido los estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamil con atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamil inhiben la actividad de la CYP3A4 y coadministrados con atorvastatina pueden aumentar la exposición a atorvastatina. Por tanto, debe considerarse una dosis máxima de atorvastatina más baja y se recomienda un adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se administre de forma concomitante con inhibidores moderados de la CYP3A4. Se recomienda un adecuado seguimiento clínico tras el inicio de la dosis del inhibidor o después de un ajuste de la misma. **Inductores de la CYP3A4:** La administración concomitante de atorvastatina con inductores de la citocromo P450 3A4 (p. ej., efavirenz, rifampicina, hipérico) puede inducir reducciones variables de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al doble mecanismo de interacción de rifampicina (inducción de la CP450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 que favorece la captación por los hepatocitos) se recomienda la coadministración simultánea de atorvastatina y rifampicina, ya que la administración retardada de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. El efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos es, sin embargo, desconocida y, si no puede evitarse su administración concomitante, debe realizarse un cuidadoso seguimiento de los pacientes para controlar la eficacia del tratamiento. **Inhibidores de los transportadores:** Los inhibidores de las proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina) pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina (véase la tabla 1). Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores para la captación hepática sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos. Si no puede evitarse su administración concomitante, se recomienda la reducción de la dosis y el seguimiento clínico para controlar la eficacia del tratamiento (véase la tabla 1). **Gemfibrozilo/derivados del ácido fibrótico:** El uso de fibratos en monoterapia se asocia en ocasiones a acontecimientos de carácter muscular, como rhabdólisis. El riesgo de tales acontecimientos puede aumentar por el uso concomitante de derivados del ácido fibrótico y atorvastatina. Si no puede evitarse su administración concomitante, debe realizarse un adecuado seguimiento de los pacientes (ver sección 4.4). **Ezetimiba:** El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia en ocasiones a acontecimientos de carácter muscular, incluyendo rhabdólisis. El riesgo de tales acontecimientos puede, por tanto, aumentar por el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda un adecuado seguimiento clínico de estos pacientes. **Colestipol:** Cuando se administró colestipol junto con atorvastatina, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos se redujeron (aproximadamente un 25 %). Sin embargo, el efecto sobre los lípidos fue mayor cuando atorvastatina y colestipol se coadministraron que cuando se administró cualquiera de estos medicamentos en monoterapia. **Ácido fusídico:** El riesgo de miopatía incluyendo rhabdólisis puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rhabdólisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de atorvastatina se debe suspender durante la duración del tratamiento con ácido fusídico. Ver sección 4.4. **Coloquicina:** Aunque no se han realizado estudios de interacción entre atorvastatina y coloquicina, se han comunicado casos de miopatía cuando se administra atorvastatina con coloquicina. Se recomienda precaución cuando se prescriba atorvastatina con coloquicina. **Efecto sobre otros fármacos de la coadministración de atorvastatina.** **Digoxina:** Cuando se coadministraron 10 mg de atorvastatina con distintas dosis de digoxina, las concentraciones de digoxina en el estado estacionario aumentaron ligeramente. Deberá monitorizarse adecuadamente a los pacientes que toman digoxina. **Anticonceptivos orales:** La coadministración de atorvastatina y anticonceptivos orales eleva las concentraciones plasmáticas de norelisterona y etinilestradiol. **Warfarina:** En los estudios clínicos con pacientes que recibían tratamiento crónico con warfarina, la coadministración de 80 mg diarios de atorvastatina con warfarina redujo ligeramente (aproximadamente 1,7 segundos) el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de administración; los valores se normalizaron a los 15 días del tratamiento con atorvastatina. Aunque solo se han comunicado muy raros casos de interacciones con anticoagulante clínicamente significativas, en los pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos se debe determinar el tiempo de protrombina tanto antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina como frecuentemente durante el mismo, a fin de garantizar que no se altere significativamente este parámetro. Tras confirmar la estabilidad del tiempo de protrombina, sus valores pueden controlarse

a los intervalos habitualmente recomendados para pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si se interrumpe la administración de Trinomia, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado a hemorragias ni cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

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

Fármaco coadministrado y régimen posológico	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Cambio en el AUC&	Recomendación clínica <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg 2 veces/día/ritonavir 200 mg veces/día, 8 días (días 14 a 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	↑ 9,4 veces	Trinomia está contraindicado en estos casos.
Telaprevir 750 mg 3 veces/día, 10 días	20 mg, DU	↑ 7,9 veces	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg 1 vez/día durante 28 días	↑ 8,7 veces	
Lopinavir 400 mg 2 veces/día/ritonavir 100 mg 2 veces/día, 14 días	20 mg 1 vez/día durante 4 días	↑ 5,9 veces	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 20 mg, se recomienda realizar un seguimiento clínico de estos pacientes.
Clarithromicina 500 mg 2 veces/día, 9 días	80 mg 1 vez/día durante 8 días	↑ 4,4 veces	
Saquinavir 400 mg 2 veces/día/ritonavir (300 mg 2 veces/día los días 5-7, aumentado a 400 mg 2 veces/día el día 8), días 5-18, 30 minutos después de la dosis de atorvastatina	40 mg 1 vez/día durante 4 días	↑ 3,9 veces	En casos en que la administración concomitante con atorvastatina es necesaria, se recomienda la dosis de mantenimiento de atorvastatina más baja. Con dosis de atorvastatina superiores a 40 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Darunavir 300 mg 2 veces/día/ritonavir 100 mg 2 veces/día, 9 días	10 mg 1 vez/día durante 4 días	↑ 3,3 veces	
Itraconazol 200 mg 1 vez/día, 4 días	40 mg, DU	↑ 3,3 veces	
Fosamprenavir 700 mg 2 veces/día/ritonavir 100 mg 2 veces/día, 14 días	10 mg 1 vez/día durante 4 días	↑ 2,5 veces	
Fosamprenavir 1400 mg 2 veces/día, 14 días	10 mg 1 vez/día durante 4 días	↑ 2,3 veces	Sin recomendaciones específicas
Nelfinavir 1250 mg 2 veces/día, 14 días	10 mg 1 vez/día durante 28 días	↑ 1,7 veces <sup>A</sup>	
Zumo de pomelo, 240 ml DU*	40 mg, DU	↑ 37 %	No se recomienda la ingestión concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina.
Diltiazem 240 mg 1 vez/día, 28 días	40 mg, DU	↑ 51 %	Se recomienda un adecuado seguimiento clínico de estos pacientes tras el inicio del tratamiento con diltiazem o después de un ajuste de la dosis.
Eritromicina 500 mg 2 veces/día, 7 días	10 mg, DU	↑ 33 % <sup>A</sup>	Se recomienda la dosis máxima más baja y un adecuado seguimiento clínico de estos pacientes.
Amlodipino 10 mg, DU	80 mg, DU	↑ 18 %	Sin recomendaciones específicas.
Cimetidina 300 mg 4 veces/día, 2 semanas	10 mg 1 vez/día durante 4 días	↓ menor del 1 %	Sin recomendaciones específicas.
Antiácidos de hidróxidos de aluminio y magnesio en suspensión, 30 ml 4 veces/día, 2 semanas	10 mg 1 vez/día durante 4 días	↓ 35 % <sup>A</sup>	Sin recomendaciones específicas.
Efavirenz 600 mg 1 vez/día, 14 días	10 mg durante 3 días	↓ 41 %	Sin recomendaciones específicas.
Rifampicina 600 mg 1 vez/día, 7 días (coadministrado)	40 mg, DU	↑ 30 %	Si no puede evitarse la coadministración, se recomienda la coadministración simultánea de atorvastatina y rifampicina, con seguimiento clínico.
Rifampicina 600 mg 1 vez/día, 7 días (dosis separadas)	40 mg, DU	↓ 80 %	
Gemfibrozilo 600 mg 2 veces/día, 7 días	40 mg, DU	↑ 35 %	Se recomienda la dosis inicial más baja y el seguimiento clínico de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg 1 vez/día, 7 días	40 mg, DU	↑ 3 %	Se recomienda la dosis inicial más baja y el seguimiento clínico de estos pacientes.
Boceprevir 800 mg 3 veces/día, 7 días	40 mg, DU	↑ 2,3 veces	Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis menor y seguimiento clínico de estos pacientes. La dosis de atorvastatina no debe exceder la dosis diaria de 20 mg durante la coadministración de boceprevir.
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 días	10 mg OD durante 7 días	↑ 8,3 veces	La administración concomitante con medicamentos que contienen glecaprevir o pibrentasvir está contraindicada (ver sección 4.3).
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 días	10 mg SD	↑ 1,95 veces	La dosis de atorvastatina no superará una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con medicamentos que contengan elbasvir o grazoprevir.

& Los datos presentados como cambio x veces representan una relación simple entre atorvastatina en monoterapia y atorvastatina coadministrada (es decir, 1 vez = sin cambio). Los datos presentados como cambio en % representan el porcentaje de diferencia relativo a atorvastatina en monoterapia (es decir, 0 % = sin cambio). # Ver las secciones 4.3, 4.4 y 4.5 para una explicación del significado clínico. Contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados por la CYP3A4. La ingestión de un vaso de 240 ml de zumo de pomelo reduce también el AUC en un 20,4 % para el metabolito ortohidroxílico activo. Grandes cantidades de zumo de pomelo (1,2 l diarios durante 5 días) aumentaron el AUC de atorvastatina 2,5 veces y el AUC de los productos activos (atorvastatina y metabolitos). <sup>A</sup> Actividad equivalente de atorvastatina total. El aumento se indica como "↑" y la disminución como "↓" 1 vez/día = una vez al día; DU = dosis única; 2 veces/día = dos veces al día; 3 veces/día = tres veces al día; 4 veces/día = cuatro veces al día. Tabla 2: Efecto de atorvastatina sobre la farmacocinética de otros fármacos coadministrados

Atorvastatina y régimen de administración	Fármaco coadministrado		
	Fármaco/dosis (mg)	Cambio del AUC <sup>s</sup>	Recomendación clínica
80 mg 1 vez/día durante 10 días	Digoxina 0,25 mg 1 vez/día, 20 días	↑ 15 %	Se realizará un seguimiento clínico adecuado a los pacientes que toman digoxina.
40 mg 1 vez/día durante 22 días	Anticonceptivos orales 1 vez/día, 2 meses noretisterona 1 mg - etinilestradiol 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Sin recomendaciones específicas.
80 mg 1 vez/día durante 15 días	* Fenazona, 600 mg DU	↑ 3,0 %	Sin recomendaciones específicas.
10 mg DU	Tipranavir 500 mg, 2 veces/día/ritonavir 200 mg, 2 veces/día/7 días	Sin cambios	Sin recomendaciones específicas.
10 mg 1 vez/día durante 4 días	Fosamprenavir 1400 mg, 2 veces/día/14 días	↓ 27,0 %	Sin recomendaciones específicas.
10 mg 1 vez/día durante 4 días	Tipranavir 700 mg, 2 veces/día/ritonavir 100 mg, 2 veces/día, 14 días	Sin cambios	Sin recomendaciones específicas.

& Los datos presentados como cambio en % representan el porcentaje de diferencia relativo a atorvastatina en monoterapia (es decir, 0 % = sin cambio). La coadministración de dosis repetidas de atorvastatina y fenazona mostraron efectos mínimos o indetectables sobre el aclaramiento de fenazona. El aumento se indica como "↑" y la disminución como "↓" 1 vez/día = una vez al día; DU = dosis única, 2 veces/día = dos veces al día. **Ramipril:** interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas: **Combinaciones contraindicadas:** Los tratamientos extracorpóreos que impliquen el contacto de la sangre con superficies de carga negativa, como diálisis o hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (p. ej., membranas de poliacrilonitrilo) y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano, por el aumento de riesgo de reacciones anafilactoides graves (ver sección 4.3). Si se requiere dicho tratamiento, debe considerarse el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase distinta de antihipertensivos. Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema: El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver las secciones 4.3 y 4.4). **Precauciones de uso:** Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio: Aunque el potasio en sangre, en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hipopotasemia en algunos pacientes tratados con ramipril. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio pueden dar lugar a aumentos significativos en el potasio en sangre. Además, se debe tener cuidado cuando ramipril se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio en sangre, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de ramipril con los medicamentos mencionados anteriormente. Si el uso concomitante estuviere indicado, se utilizarán con precaución y con un control frecuente del potasio en sangre. Heparina: Se puede producir hipopotasemia durante el uso concomitante de IECA con heparina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre. Antihipertensivos (p. ej., diuréticos) y otras sustancias que pueden disminuir la presión arterial (p. ej., nitratos, antidepresivos tricíclicos, anestésicos, ingestión aguda de alcohol, baclofeno, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina): Se debe anticipar un aumento del riesgo de hipotensión. Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hipotensión y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1). Simpaticomiméticos vasopresores y otras sustancias (p. ej., isoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefrina) que pueden reducir el efecto antihipertensivo de ramipril: Se recomienda el control de la presión arterial. Alopurinol, inmunosupresores, corticosteroides, procainamida, citostáticos y otras sustancias que puedan alterar el hemograma: Aumento de la probabilidad de reacciones hematológicas (ver sección 4.4). Sales de litio: Los inhibidores de la ECA pueden reducir la excreción de litio, por lo que puede aumentar la toxicidad de este elemento. Debe vigilarse la litemia. Antidiabéticos, incluida la insulina: Pueden producirse reacciones hipoglucémicas. Se recomienda el control de la glucemia. Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema: El uso concomitante de IECA con raecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de



angioedema (ver sección 4.4). Ciclosporina: Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con ciclosporina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:** *Mujeres en edad fértil:* Las mujeres en edad fértil deben utilizar las medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento (ver sección 4.3). *Embarazo:* Trínomia está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). No se recomienda el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo (ver sección 4.4). El uso de los inhibidores de la ECA está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3 y 4.4). Las pruebas epidemiológicas relacionadas con el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no han sido concluyentes; sin embargo no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A menos que el tratamiento continuado con inhibidores de la ECA se considere esencial, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deben recibir otros antihipertensivos con un perfil de seguridad establecido durante el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, si es adecuado, comenzar un tratamiento alternativo. Se sabe que la exposición a inhibidores de la ECA/antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) durante el segundo y tercer trimestre provoca fetotoxicidad humana (disfunción renal, oligohidramnios, retraso de la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipertensión, hiperpotasemia), (véase también el apartado 5.3 "Datos preclínicos sobre seguridad"). Si la exposición a los inhibidores de la ECA ha tenido lugar a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda la vigilancia de la función renal y el cráneo mediante ecografía. Se debe vigilar cuidadosamente a los recién nacidos cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA, para detectar posible hipotensión, oliguria e hiperpotasemia (véase también las secciones 4.3 y 4.4). Durante el primer y el segundo trimestre del embarazo, solo se debe tomar el ácido acetilsalicílico en casos estrictamente necesarios. La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas puede tener efectos negativos sobre el embarazo y/o el desarrollo del embrión/feto. Los datos de estudios epidemiológicos demuestran un aumento del riesgo de muerte fetal, anomalías cardíacas y gastroscisis tras la administración de inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas al principio del embarazo. Presumiblemente, el riesgo aumenta en relación con la dosis y la duración del tratamiento. La experiencia previa con dosis diarias de 50–150 mg de ácido acetilsalicílico administrado a mujeres embarazadas en el segundo y tercer trimestre no ha demostrado inhibición del parto, aumento de la diátesis hemorrágica u oclusión prematura del conducto arterioso. No hay datos suficientes para respaldar o descartar la asociación del ácido acetilsalicílico con un aumento del riesgo de aborto. Además, tampoco hay datos que demuestren la asociación del ácido acetilsalicílico con malformaciones, aunque no puede descartarse un aumento del riesgo de gastroscisis. En un metaanálisis que incluyó 6 estudios de cohortes, 1 estudio aleatorizado y controlado y 15 estudios de casos y controles (Kozler et al., 2002) sobre la relación entre malformaciones y el tratamiento con ácido acetilsalicílico durante el primer trimestre del embarazo, no se observó un aumento significativo del riesgo de malformaciones (índice de probabilidad = 1,33; IC del 95 %: 0,94 – 1,89). En el estudio de cohortes más importante se incluyó aproximadamente a 15.000 mujeres embarazadas que habían tomado ácido acetilsalicílico durante el primer trimestre del embarazo. Los estudios con animales demostraron toxicidad reproductiva respecto los principios activos ácido acetilsalicílico, atorvastatina y ramipril (ver sección 5.3). Si mujeres que estén planeando quedarse embarazadas o que se encuentren en el primer o segundo trimestre del embarazo toman ácido acetilsalicílico, la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Durante el tercer trimestre del embarazo, con el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, el feto puede verse expuesto a: Toxicidad cardiopulmonar (cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar). Insuficiencia renal, que puede llevar a fallo renal y oligohidramnios. La madre y el feto, al final del embarazo, pueden verse expuestos a: Posible prolongación de la hemorragia, un efecto antiagregante que puede producirse incluso a dosis bajas. Inhibición de las contracciones uterinas que conducirían a un retraso o prolongación del parto. No se ha establecido la seguridad de atorvastatina en mujeres embarazadas. No se han realizado ensayos clínicos controlados con atorvastatina en mujeres embarazadas. Se han descrito raros casos de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los estudios con animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). El tratamiento de la madre con atorvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato, un precursor de la biosíntesis de colesterol. La aterosclerosis es una enfermedad crónica y, por lo general, la retirada de los hipolipemiantes durante el embarazo debe tener poco efecto sobre el riesgo a largo plazo asociado a la hipercolesterolemia primaria. Por estas razones, Trínomia no debe utilizarse en mujeres embarazadas, que estén intentando quedarse embarazadas o que sospechen que lo están. El tratamiento con Trínomia debe interrumpirse durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada (ver secciones 4.3 y 4.4). **Lactancia:** Pequeñas cantidades de ácido acetilsalicílico y sus metabolitos pasan a la leche materna. No se sabe si atorvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos eran similares a las encontradas en la leche (ver sección 5.3). Además, se dispone de información insuficiente sobre el uso de ramipril durante la lactancia materna (ver sección 5.2). Debido a las posibles reacciones adversas graves, las mujeres que tomen Trínomia no deben amamantar Trínomia está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3) (ver sección 4.3). **Fertilidad:** En estudios en animales, atorvastatina no tuvo efectos sobre la fertilidad en machos ni hembras (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Ni el ácido acetilsalicílico ni atorvastatina tienen ningún efecto o tienen un efecto insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido al componente ramipril, algunos efectos adversos (p. ej., síntomas de descenso de la presión arterial como mareos) pueden disminuir la capacidad de concentración y reacción del paciente y, por consiguiente, constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son importantes (p. ej., conducir un vehículo o manejar maquinaria). Esto puede suceder sobre todo cuando se cambia de otro medicamento a este, o se aumenta la dosis. Por tanto, cuando se toma Trínomia no es aconsejable conducir ni manejar maquinaria durante varias horas. **4.8 Reacciones adversas:** Resumen del perfil de seguridad. Trínomia solo debe ser prescrito como terapia de sustitución en pacientes controlados de forma adecuada con los monocomponentes administrados concomitantemente en dosis terapéuticas equivalentes. La reacción adversa más común asociada al tratamiento con ácido acetilsalicílico, son las molestias gastrointestinales. Las úlceras y las hemorragias son poco frecuentes (menos de 1 caso por 100). Las perforaciones del tracto gastrointestinal son muy raras (menos de 1 caso por 10.000). Si detecta heces negras o sangre en su vómito (signos de hemorragia gástrica severa). Las reacciones adversas conocidas con la terapia con ramipril incluyen tos seca persistente y reacciones debido a la hipertensión. Las reacciones adversas asociadas a la terapia con ramipril poco frecuentes (menos de 1 caso por 100) incluyen angioedema, insuficiencia renal y hepática. Se ha comunicado neutropenia y agranulocitosis raramente (menos de 1 caso por 1.000). La mialgia (dolor muscular, espasmos musculares, hinchazón de las articulaciones) es una reacción adversa común con el tratamiento con estatinas. La miopatía y la rabdomiólisis son raras (menos de 1 caso por 1.000). La monitorización de CK debe ser considerada como parte de la evaluación de los pacientes con niveles de CK significativamente elevados al momento basal (>5 x LNS). En la base de datos de ensayos clínicos controlados con atorvastatina, de los 16.066 pacientes tratados (8.755 con atorvastatina frente a 7.311 con placebo) el 5,2 % de los que recibieron atorvastatina abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas, en comparación con el 4,0 % de los tratados con placebo. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han comunicado elevaciones de las transaminasas séricas en pacientes que reciben atorvastatina. Dichos cambios suelen ser transitorios y de carácter leve, y no requieren la interrupción del tratamiento. El 0,8 % de los pacientes que recibían atorvastatina se produjeron elevaciones clínicamente importantes (> 3 veces el LSN) de las transaminasas séricas. Tales elevaciones estaban relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes. En el 2,5 % de los pacientes que recibían atorvastatina se produjo un incremento de la creatinina cinasa (CK) superiores a 3 veces el LSN, similar a lo observado con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa en los ensayos clínicos. El 0,4 % de los pacientes tratados con atorvastatina sufrieron un incremento superior a 10 veces el LSN (ver sección 4.4). Con algunas estatinas se han comunicado los siguientes acontecimientos adversos: Disfunción sexual. Depresión. Se han comunicado casos excepcionales de neumopatía intersticial, especialmente con el tratamiento a largo plazo (ver sección 4.4). Diabetes mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucosa sanguínea en ayunas  $\geq$ 5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, elevación de los triglicéridos, antecedentes de hipertensión arterial). Resumen tabulado de reacciones adversas

Tabla 3: Resumen tabulado de reacciones adversas. Muy frecuentes ( $\geq$ 1/10); frecuentes ( $\geq$ 1/100 < 1/10); poco frecuentes ( $\geq$ 1/1000 < 1/100); raras ( $\geq$ 1/10.000 < 1/1000); muy raras ( $\geq$ 1/10.000) frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).				
Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Ramipril	Atorvastatina	ASA
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia	Poco frecuente		
	Disminución del recuento de leucocitos incluídas neutropenia o agranulocitosis), disminución del recuento de eritrocitos, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento plaquetario (trombocitopenia)	Rara		
	Se han notificado hemorragias graves que en algunos casos pueden ser potencialmente mortales, por ejemplo hemorragia cerebral, especialmente en pacientes con hipertensión arterial no controlada y/o tratamiento concomitante con anticoagulantes.			Rara
	Se observan hemorragias como epistaxis, hemorragia gingival, hemorragia cutánea o hemorragia genitourinaria, con una posible prolongación del tiempo de coagulación (ver sección 4.4). Este efecto puede durar de 4 a 8 días tras la ingestión.			Rara
	Trombocitopenia		Rara	
Trastornos gastrointestinales	Mielosupresión, pancitopenia, anemia hemolítica.	No conocida		
	Molestias gastrointestinales como pirosis, náuseas, vómitos, gastralgia y diarrea.			Muy frecuentes
	Hemorragia gastrointestinal menor (microhemorragia)			Muy frecuentes
	Dispepsia, náuseas, diarrea	Frecuente	Frecuente	
	Vómitos	Frecuente	Poco frecuente	
	Trastornos digestivos, malestar abdominal.	Frecuente		
	Inflamación gastrointestinal	Frecuente		Poco frecuente
	Estreñimiento	Poco frecuente	Frecuente	
	Flatulencia		Frecuente	
	Úlceras gastrointestinales			Poco frecuente
	Hemorragia gastrointestinal			Poco frecuente
	Anemia ferropénica por hemorragias gastrointestinales ocultas tras un uso a largo plazo.			Poco frecuente
	Dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis.		Poco frecuente	
	Pancreatitis (se han descrito casos muy excepcionales de muerte con inhibidores de la ECA), aumento de las enzimas pancreáticas, angioedema del intestino delgado, dolor abdominal superior (incluida gastritis), sequedad de boca.	Poco frecuente		
	Glositis	Rara		
Perforación de una úlcera gastrointestinal. Informe inmediatamente a su médico si observa heces negras o sangre en vómitos (signos de hemorragia gástrica grave)			Muy rara	
Estomatitis aftosa	No conocida			

Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo paroxístico, disnea grave, rinitis, congestión nasal.			Frecuente
	Dolor faringolaríngeo, epistaxis		Frecuente	
	Tos irritativa no productiva, bronquitis, sinusitis, disnea	Frecuente		
	Broncoespasmo (incluido empeoramiento del asma), congestión nasal.	Poco frecuente		
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis		Frecuente	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente	Frecuente	
	Mareos	Frecuente	Poco frecuente	
	Vértigo, ageusia	Poco frecuente		
	Parestesia, disgeusia	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Hipoestesia, amnesia		Poco frecuente	
	Neuropatía periférica		Rara	
	Temblor, trastorno del equilibrio	Rara		
	Isquemia cerebral (incluidos accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio), deterioro de las habilidades psicomotoras, sensación de quemazón, parosmia.	No conocida		
			No aplica (pueden ser síntomas de sobredosis. Ver sección 4.9)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exanterma, en especial maculopapular	Frecuente		
	Reacciones cutáneas			Poco frecuente
	Urticaria, exantema, prurito, alopecia		Poco frecuente	
	Angioedema; en muy raras ocasiones, la obstrucción de las vías respiratorias por angioedema puede producir la muerte; prurito, hiperhidrosis	Poco frecuente		
	Edema angioneurótico, dermatitis ampollosa incluido eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica		Rara	
	Dermatitis exfoliativa, urticaria, onicólisis	Rara		
	Reacción de fotosensibilidad	Muy rara		
	Eritema multiforme	No conocida		Muy rara
	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica	No conocida		
Pénfigo, empeoramiento de la psoriasis, dermatitis psoriasiforme, exantema penfigoide o liquenoide, alopecia	No conocida			
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas		Frecuente	
	Reacciones alérgicas de la piel, las vías respiratorias, el tubo digestivo y el sistema cardiovascular, sobre todo en pacientes asmáticos (con los siguientes posibles síntomas: reducción de la presión arterial, disnea, rinitis, congestión nasal, choque anafiláctico, edema de Quincke)			Rara
	Anafilaxia		Muy rara	
	Reacciones anafilácticas o anafilactoides, aumento de anticuerpos antinucleares	No conocida		
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis		Poco frecuente	
	Elevación de las enzimas hepáticas y/o de la bilirrubina conjugada	Poco frecuente		
	Colestasis		Rara	
	Ictericia colestásica, daño hepatocelular	Rara		
	Insuficiencia hepática		Muy rara	
	Elevación de los valores en las pruebas de función hepática			Muy rara
	Insuficiencia hepática aguda, hepatitis citolítica o colestásica (en muy raras ocasiones con desenlace mortal)	No conocida		
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal (incluida insuficiencia renal aguda), aumento de la diuresis, empeoramiento de una proteinuria previa, aumento de la urea sanguínea, aumento de la creatinina sanguínea	Poco frecuente		
	Insuficiencia renal			Muy rara
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiper glucemia		Frecuente	
	Hiperpotasemia	Frecuente		
	Hipoglucemia		Poco frecuente	Muy rara
	Incremento ponderal		Poco frecuente	
	Anorexia	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Hiporexia	Poco frecuente		
	En dosis bajas, el ácido acetilsalicílico reduce la excreción de ácido úrico. En los pacientes predispuestos puede provocar crisis de gota			Muy rara
	Hiponatremia	No conocida		
Trastornos psiquiátricos	Pesadillas, insomnio		Poco frecuente	
	Depresión, ansiedad, nerviosismo, inquietud, trastornos del sueño, incluida la somnolencia	Poco frecuente		
	Estado confusional	Rara		
	Trastornos de la atención	No conocida		
Trastornos oculares	Visión borrosa	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Trastornos visuales	Poco frecuente	Rara	
	Conjuntivitis	Rara		
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Rara	Poco frecuente	
	Hipoacusia	Rara		
	Pérdida de audición		Muy rara	

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, espasmos musculares	Frecuente	Frecuente	
	Dolores en las extremidades, inflamación articular, dolor de espalda		Frecuente	
	Artralgia	Poco frecuente	Frecuente	
	Dolor cervical, fatiga muscular		Poco frecuente	
	Miopatía, miositis, rabdomiólisis, rotura muscular, tendinopatía a veces complicada por rotura		Rara	
	Miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección 4.4)		No conocida	
	Síndrome similar al lupus			Muy rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil transitoria, disminución de la libido	Poco frecuente		
	Ginemomastia	No conocida	Muy rara	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico, fatiga	Frecuente	Poco frecuente	
	Pirexia	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Malestar, edema periférico		Poco frecuente	
	Astenia	Rara	Poco frecuente	
Exploraciones complementarias	Anomalías en las pruebas de función hepática, aumento de la creatina cinasa en sangre		Frecuente	
	Presencia de leucocitos en la orina		Poco frecuente	
Trastornos Cardiacos	Isquemia miocárdica (incluidos angina de pecho o infarto de miocardio), taquicardia, arritmia, palpitaciones y edema periférico	Poco frecuente		
	Hipotensión ortostática, síncope	Frecuente		
	Rubefacción	Poco frecuente		
	Estenosis vascular, hipoperfusión, vasculitis	Rara		
	Fenómeno de Raynaud	No conocida		

**Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión ícar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia dcontinuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notife Medicamentos de Uso Humano: [www. notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es) **4.9 Sobredosis: Ácido acetilsalicílico:** En sobredosis crónicas de ácido acetilsalicílico, predominan los síntomas del sistema nervioso central como somnolencia, mareos, confusión o náuseas (salicilismo). Por otro lado, la intoxicación aguda por ácido acetilsalicílico implica una alteración grave del equilibrio ácido-básico. Incluso en dosis terapéuticas, el aumento de la frecuencia respiratoria provoca alcalosis respiratoria, que se compensa con un aumento de la excreción renal de hidrogenocarbonato para mantener el pH normal de la sangre. Con dosis tóxicas, la compensación ya no es suficiente y el pH sanguíneo disminuye, al igual que la concentración de hidrogenocarbonato. La pCO<sub>2</sub> del plasma puede ser normal. El trastorno parece una acidosis metabólica, aunque es una combinación de acidosis respiratoria y metabólica. Las causas son: dificultad de la respiración por dosis tóxicas, acumulación de ácido, en parte por el descenso de la eliminación renal (ácido sulfúrico y fosfórico, además de ácido salicílico, ácido láctico, ácido acetoacético y otros), por alteración grave del metabolismo de los carbohidratos. Además, se observa un desequilibrio electrolítico y pérdidas importantes de potasio. *Síntomas de intoxicación aguda:* Además de desequilibrios ácido-básicos, desequilibrios electrolíticos (p. ej., pérdida de potasio), hipoglucemia, exantema y hemorragias gastrointestinales, también se observan síntomas como hiperventilación, acúfenos, náuseas, vómitos, alteración de la visión y la audición, cefaleas, mareos y desorientación. La intoxicación grave (superior a 400 µg/ml) puede provocar delirio, temblor, dificultad respiratoria, sudoración, deshidratación, hipotermia y coma. En las intoxicaciones letales, la muerte suele deberse a insuficiencia respiratoria. *Tratamiento de la intoxicación:* El espectro de opciones terapéuticas para la intoxicación por ácido acetilsalicílico se determina por la intensidad, el estadio y los síntomas clínicos de la intoxicación. Corresponden a los procedimientos estándar para reducir la absorción de la sustancia, equilibrar la hidratación y los electrolitos y vigilar la afectación de la regulación térmica y la función respiratoria. El tratamiento se centra en las maniobras que aceleran la eliminación y normalizan el equilibrio electrolítico y el equilibrio ácido-básico. Además de infusiones de bicarbonato sódico y cloruro de potasio, también se administran diuréticos. El pH de la orina debe ser básico para que aumente el grado de ionización del ácido acetilsalicílico y, como consecuencia, disminuya la resorción tubular. Se recomienda vigilar la bioquímica sanguínea (valor del pH, pCO<sub>2</sub>, bicarbonato, potasio, etc.). Los casos graves pueden necesitar hemodiálisis. Si se sospecha una sobredosis, se mantendrá al paciente en observación durante 24 horas, ya que la aparición de los síntomas y los niveles plasmáticos de salicilatos puede tardar varias horas. *Atorvastatina:* No se dispone de un tratamiento específico para la sobredosis de atorvastatina. En caso de sobredosis, se deben tratar los síntomas del paciente y aplicar las medidas de soporte que sean necesarias. Deben realizarse pruebas de función hepática y vigilar los niveles séricos de CK. Dado que atorvastatina se une ampliamente a proteínas plasmáticas, la hemodiálisis no aumentará significativamente el aclaramiento de atorvastatina. *Ramipril:* Los síntomas asociados a la sobredosis de inhibidores de la ECA pueden ser vasodilatación periférica excesiva (con marcada hipotensión y shock), bradicardia, alteraciones electrolíticas e insuficiencia renal. Se seguirá estrechamente al paciente; el tratamiento será sintomático y de soporte. Las medidas indicadas son la desintoxicación primaria (lavado gástrico, administración de adsorbentes) y medidas para restaurar la estabilidad hemodinámica, como la administración de agonistas alfa-1 adrenérgicos o angiotensina II (angiotensinamida). Ramiprilato, el metabolito activo de ramipril, se elimina mal de la circulación general con la hemodiálisis. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes:** *Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg cápsulas duras.* Núcleo: celulosa microcristalina (E460), talco (E553), carboximetilalmidón sódico (tipo A) (almidón de patata), lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado (almidón de maíz), carbonato de calcio (E170), hidroxipropilcelulosa (E463), polisorbato 80 (E433), crospovidona (tipo A), sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, hipromelosa (E464), fumarato de estearilo y sodio. *Recubrimiento:* polí(alcohol vinílico), dióxido de titanio (E171), talco (E553), lecitina (soja) (E322), goma de xantano (E415), hipromelosa (E464), citrato de trietilo (E1505), povidona, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro negro (E172). *Cubierta de la cápsula:* gelatina (E441), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), goma laca, óxido de hierro negro (E172). **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Período de validez:** 3 años **6.4 Precauciones especiales de conservación:** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Blister (OPA/Aluminio/PVC/Aluminio): 7, 14, 28, 56, 84 o 98 cápsulas duras acondicionadas en una caja. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna en especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Ferrer Internacional, S.A. Gran Vía Carlos III, 94 08028 Barcelona ESPAÑA **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg cápsulas duras: 78754. Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg cápsulas duras: 78575. Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg cápsulas duras: 78576. Trinomia 100 mg/40 mg/2,5 mg cápsulas duras: 81772. Trinomia 100 mg/40 mg/5 mg cápsulas duras: 81773. Trinomia 100 mg/40 mg/10 mg cápsulas duras: 81774. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg cápsulas duras. Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg cápsulas duras. Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg cápsulas duras. Fecha: marzo 2014. Trinomia 100 mg/40 mg/10 mg cápsulas duras. Trinomia 100 mg/40 mg/5 mg cápsulas duras. Trinomia 100 mg/40 mg/2,5 mg cápsulas duras. Fecha: febrero 2017. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 07/2021. **11. PRESENTACIONES Y PVP (IVA):** C.N. 701814.8 - Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg cápsulas duras, 28 cápsulas (PVP IVA = 13,07€); C.N. 701817.9 - Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg cápsulas duras, 28 cápsulas (PVP IVA = 15,41 €); C.N. 701820.9 Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg cápsulas duras, 28 cápsulas (PVP IVA = 20,25 €). C.N. 714973.6 - Trinomia 100 mg/40 mg/2,5 mg cápsulas duras, 28 cápsulas (PVP IVA = 22,28 €); C.N. 714974.3 - Trinomia 100 mg/40 mg/5 mg cápsulas duras, 28 cápsulas (PVP IVA = 24,62 €); C.N. 714975.0 - Trinomia 100 mg/40 mg/10 mg cápsulas duras, 28 cápsulas (PVP IVA = 29,46 €). **12. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** CON RECETA MÉDICA, FINANCIADO POR EL SNS (deducción RDL 8/2010: 7,5%). APORTACIÓN NORMAL. Ficha técnica disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>.