

## INFORMACIÓN ABREVIADA PARA PRESCRIBIR DE TRINOMIA

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** Trinomia 100 mg/40 mg/10 mg, Trinomia 100 mg/40 mg/5 mg, Trinomia 100mg/40mg/2,5mg cápsulas duras. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Trinomia 100 mg/40 mg/10 mg cápsula dura: contiene 100 mg de AAS, 40 mg de simvastatina y 10 mg de ramipril. Trinomia 100 mg/40mg/5mg cápsula dura: contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico (AAS), 40 mg de simvastatina y 5 mg de ramipril. Trinomia 100 mg/40 mg/2,5 mg cápsulas duras: contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico (AAS), 40 mg de simvastatina y 2,5 mg de ramipril. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Trinomia 100 mg/40 mg/10 mg: cápsulas duras con cuerpo opaco rojo y cabeza opaca roja. Trinomia 100 mg/40 mg/5 mg: cápsulas duras con cuerpo opaco gris y cabeza opaca roja. Trinomia 100 mg/40 mg/2,5 mg: cápsulas duras con cuerpo opaco gris y cabeza opaca gris. **4. DATOS CLÍNICOS** **4.1. Indicaciones terapéuticas:** Trinomia está indicado para la prevención de accidentes cardiovasculares en aquellos pacientes en los que esté indicado el uso combinado de simvastatina, ramipril y AAS. **4.2. Posología y forma de administración: Posología:** Los pacientes adultos actualmente controlados con dosis terapéuticas equivalentes de AAS, simvastatina y ramipril pueden cambiar directamente a cápsulas de Trinomia. Se individualizará la dosis según el perfil del paciente y el control de la presión arterial. Se iniciará el tratamiento bajo supervisión médica (sección 4.4). Para la prevención cardiovascular, la dosis de mantenimiento de ramipril es de 10 mg una vez al día. Trinomia está contraindicado en niños y adolescentes < de 18 años (sección 4.3). En pacientes con insuficiencia renal, la dosis diaria debe basarse en el aclaramiento de creatinina:  $\geq 60$  mL/min, dosis máxima diaria de ramipril de 10 mg; de 30-60 mL/min: dosis máxima diaria de ramipril 5 mg. Trinomia está contraindicado en casos de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) (sección 4.3). La dosis máxima diaria de ramipril es de 2,5 mg en pacientes con insuficiencia hepática. Trinomia está contraindicado en insuficiencia hepática grave (sección 4.3). **Forma de administración:** Trinomia debe administrarse por vía oral con líquido (evite el zumo de pomelo), preferentemente por la noche, después de la cena. No debe abrirse, masticarse ni aplastarse. **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad a los principios activos, a alguno de los excipientes, a otros salicilatos o a cualquier otro inhibidor de la ECA (sección 5.1); antecedentes de crisis asmática u otra reacción alérgica al ácido salicílico y a otros analgésicos/antiinflamatorios no esteroideos (AINE); úlceras intestinales y gástricas agudas (sección 4.4); hemofilia y otros trastornos de la coagulación; insuficiencia hepática y renal graves (sección 4.2); insuficiencia cardíaca grave; tratamiento concomitante con metotrexato en dosis semanales  $\geq 15$  mg (sección 4.5); hepatopatía activa o elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas (sección 4.4); embarazo y lactancia (sección 4.6); administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del VIH, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona) (sección 4.5); administración concomitante de gemfibrozilo u otros fibratos (excepto fenofibrato), ciclosporina, danazol, amiodarona y verapamilo; antecedentes de angioedema (hereditario, idiopático o previo por inhibidores de la ECA o ARA II); tratamientos extracorpóreos con contacto de la sangre con superficies de carga negativa (sección 4.5); estenosis bilateral importante de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en caso de que funcione un solo riñón; ramipril no debe emplearse en casos de hipotensión arterial o inestabilidad hemodinámica; niños y adolescentes < de 18 años. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Se requiere control médico minucioso en casos de: hipersensibilidad a otros analgésicos/antiinflamatorios/antirreumáticos, alérgenos (sección 4.3); otras alergias conocidas cutáneas, asma bronquial, rinitis alérgica, inflamación de las membranas mucosas nasales (hiperplasia adenoidea) y otras enfermedades respiratorias crónicas; tratamiento concomitante con anticoagulantes; antecedentes de úlceras gástricas o intestinales o hemorragia gastrointestinal; disfunción hepática o renal (sección 4.2); riesgo de hiperuricemia. (las dosis bajas de AAS reducen la eliminación de ácido úrico y puede desencadenar una crisis de gota; miopatía/ rabdomiólisis simvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede causar miopatía (dolor, sensibilidad a la presión o debilidad muscular y elevación de creatinfosfoquinasa (CPK) > 10 veces el límite superior normal (LSN). La miopatía a veces toma la forma de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria y muy raras veces se han producido muertes. El riesgo de miopatía/rabdomiólisis con inhibidores de la HMG-CoA reductasa está relacionado con la dosis. En un ensayo clínico en el que 41.050 pacientes fueron tratados con simvastatina (60 % durante más de 4 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente del 0,08 % con 40 mg/día. La CPK no debe ser determinada después de ejercicio extenuante (puede dificultar la interpretación del resultado). Si las concentraciones iniciales de CPK son > 5 x LSN se debe repetir la determinación al cabo de 5 a 7 días para confirmar los resultados. Durante el tratamiento con una estatina, si aparece dolor muscular, debilidad o calambres musculares se deben determinar las concentraciones de CPK. Si CPK > 5 x LSN en ausencia de ejercicio extenuante, se deberá interrumpir el tratamiento. Si los síntomas musculares son graves y producen malestar diario, incluso si las concentraciones de CPK son de < 5 x LSN, debe considerarse la interrupción del tratamiento Si se sospecha miopatía por cualquier otra razón, el tratamiento debe interrumpirse. Si los síntomas se resuelven y las concentraciones de CPK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de Trinomia en relación con un posible beneficio y bajo estrecha vigilancia; puede existir riesgo de miopatía por interacciones con medicamentos (sección 4.5). El uso concomitante de simvastatina con inhibidores potentes del CYP3A4 (como itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, nefazodona), así como gemfibrozilo, ciclosporina, danazol y otros fibratos (excepto fenofibrato), amiodarona y verapamilo está contraindicado por el aumento significativo del riesgo de miopatía y rabdomiólisis (sección 4.3). Se recomienda precaución al combinar simvastatina con diltiazem (sección 4.5). Debe evitarse tomar simvastatina con zumo de pomelo. Precaución cuando se receta fenofibrato o niacina (1 g/día) con simvastatina, ya que ambos fármacos pueden causar miopatía cuando se administran en monoterapia. Si la combinación se considera necesaria, los pacientes en tratamiento con ácido fusídico y simvastatina deben ser vigilados estrechamente (sección 4.5). Puede considerarse la suspensión temporal del tratamiento con Trinomia. Se han notificado casos excepcionales de enfermedad intersticial pulmonar con algunas estatinas, especialmente en tratamientos de larga duración (sección 4.8); los síntomas pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro de la salud en general (fatiga, pérdida de peso y fiebre); si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad intersticial pulmonar, debe interrumpirse el tratamiento con Trinomia. En algunos ensayos clínicos se han comunicado aumentos persistentes ( $a > 3$  x LSN) de las transaminasas séricas en un número reducido de pacientes adultos que recibieron simvastatina; con la interrupción temporaria o definitiva de simvastatina se observó una reducción lenta de los niveles de transaminasas, hasta los valores existentes antes del tratamiento; se recomienda la realización de pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo cuando esté

clínicamente indicado; debe prestarse una atención especial a los pacientes que desarrollan niveles séricos elevados de transaminasas y debe realizarse determinaciones seriadas y frecuentes; debe interrumpirse la administración de simvastatina cuando los niveles de transaminasas muestren indicios de progresión, especialmente si se elevan de forma persistente hasta 3 x LSN; Trinomia debe utilizarse con precaución en los pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol; Trinomia está contraindicado durante el embarazo (si se diagnostica un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento y, si procede, se iniciará un tratamiento alternativo (secciones 4.3 y 4.6) En pacientes con activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona es necesaria la supervisión médica con monitorización de la presión arterial para reducir el riesgo de un descenso pronunciado agudo y un deterioro de la función renal debido a la inhibición de la ECA, por ejemplo en caso de hipertensión grave; insuficiencia cardiaca congestiva descompensada; impedimento al flujo de llenado o vaciado ventricular izquierdo hemodinámicamente importante (estenosis aórtica o mitral); estenosis unilateral de la arteria renal con un segundo riñón funcionando; depleción de líquidos o sales, real o posible (incluidos los pacientes con diuréticos); cirrosis hepática y/o ascitis; cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión. La fase inicial del tratamiento requiere una supervisión médica especial en pacientes con insuficiencia cardiaca transitoria o persistente posterior a infarto de miocardio; en caso de riesgo de isquemia cardiaca o cerebral debido a hipotensión aguda. El tratamiento con Trinomia se interrumpirá provisionalmente unos días antes de una intervención quirúrgica mayor programada y cuando sobrevenga cualquier afección quirúrgica o médica mayor. En el caso de intervenciones menores, como extracciones dentales, puede prolongar la hemorragia. Se recomienda un seguimiento minucioso de los pacientes con insuficiencia renal (sección 4.2). Hay un riesgo de insuficiencia renal, en especial en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o después de un trasplante renal. Se han notificado casos de angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido el ramipril (sección 4.8); en caso de angioedema, se debe suspender el tratamiento con Trinomia e instaurar tratamiento de urgencia; mantener al paciente en observación durante 12 - 24 horas como mínimo y dar el alta una vez resueltos completamente los síntomas. Se han notificado casos de angioedema intestinal (dolor abdominal con o sin náuseas o vómitos) en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido ramipril (sección 4.8). La probabilidad y gravedad de las reacciones anafilácticas y anafilactoides al veneno de insectos y otros alérgenos son mayores bajo inhibición de la ECA. Antes de la desensibilización deberá considerarse la suspensión temporal de Trinomia. Se ha observado hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido el ramipril; los pacientes con insuficiencia renal; > de 70 años; con diabetes mellitus no controlada o en tratamiento con sales de potasio o diuréticos que retienen potasio o con otros principios activos que elevan el potasio plasmático; en condiciones tales como deshidratación, descompensación cardiaca aguda o acidosis metabólica presentan un riesgo más elevado de hiperpotasemia. Si se considera apropiado el uso concomitante de cualquiera de los agentes mencionados, se recomienda la determinación periódica del potasio sérico (sección 4.5). En casos raros se ha notificado neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia, y depresión de médula ósea; se recomienda la determinación frecuente del recuento leucocitario, más precozmente en la fase inicial del tratamiento y en los pacientes con afectación de la función renal, con enfermedad del colágeno concomitante y en los tratados con medicamentos que pueden alterar el cuadro hemático (secciones 4.5 y 4.8). Los inhibidores de la ECA pueden provocar angioedema con mayor frecuencia en los pacientes de raza negra que en los de otras razas. Además, al igual que con otros inhibidores de la ECA, la eficacia antihipertensiva de ramipril puede ser menor en las personas de raza negra, posiblemente por la mayor prevalencia de hipertensión con un bajo nivel de renina. Se ha notificado la aparición de tos no productiva y persistente con el uso de inhibidores de la ECA, que se resuelve espontáneamente al interrumpir el tratamiento. Trinomia contiene lactosa, por lo que no deben tomarlo los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, con insuficiencia de lactasa (ciertas poblaciones de Laponia) o con problemas de absorción de glucosa o galactosa.

**4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** -AAS: El AAS puede aumentar el riesgo de hemorragia en caso de tratamiento con anticoagulantes y trombolíticos (se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de hemorragia interna y externa); otros inhibidores de la agregación plaquetar como ticlopidina y clopidogrel pueden prolongar el tiempo de coagulación; los analgésicos no esteroideos/antiinflamatorios y antirreumáticos aumentan el riesgo de hemorragia y úlceras gastrointestinales; los glucocorticoesteroides sistémicos (excepto la hidrocortisona como tratamiento sustitutivo en la enfermedad de Addison) aumentan el riesgo de hemorragias y úlceras gastrointestinales; el alcohol aumenta el riesgo de hemorragias y úlceras gastrointestinales; los AINE aumentan las concentraciones plasmáticas de digoxina (se recomienda el control de los niveles plasmáticos de digoxina durante el tratamiento concomitante o la interrupción de Trinomia); los salicilatos pueden desplazar al metotrexato unido a proteínas y disminuir el aclaramiento renal, lo que induce a concentraciones plasmáticas tóxicas de metotrexato; se contraindica el tratamiento concomitante con metotrexato a dosis semanal 15 mg (sección 4.3); también pueden desplazar al ácido valproico de las proteínas plasmáticas, lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de ácido valproico; los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) aumentan el riesgo de hemorragia, especialmente la gastrointestinal, por sus efectos sinérgicos; los AINE pueden provocar insuficiencia renal aguda, sobre todo en pacientes deshidratados tratados con diuréticos (se recomienda vigilar la adecuada hidratación del paciente en el tratamiento concomitante con Trinomia y diuréticos); el tratamiento concomitante con Trinomia y uricosúricos reduce el efecto de éstos y aumenta las concentraciones plasmáticas del AAS reduciendo su excreción; aunque se ha descrito que el AAS puede disminuir el efecto beneficioso de los inhibidores de la ECA (por la reducción de la síntesis de prostaglandinas), varios estudios han demostrado esta interacción negativa únicamente con dosis altas de AAS ( $\geq 325$  mg) y no se ha demostrado con dosis  $\leq 100$  mg; no hay evidencia concluyente sobre el potencial de interacción entre el AAS e ibuprofeno a largo plazo (sección 5.1).-Simvastatina: Interacción con hipolipemiantes que presentan riesgo de miopatía (incluyendo rhabdomiólisis) en monoterapia; el riesgo aumenta con fibratos y niacina (ácido nicotínico) ( $\geq 1$  g/día); la administración concomitante con gemfibrozilo aumenta de las concentraciones plasmáticas de simvastatina, por lo que la dosis máxima de simvastatina no debe exceder 10 mg/día (secciones 4.3 y 4.4); con fenofibrato el riesgo de miopatía no excede la suma de los riesgos individuales de cada fármaco; con otros fibratos no hay evidencia disponible (secciones 4.3 y 4.4); simvastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4, por lo que se contraindica su combinación con inhibidores potentes del mismo (itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH y nefazodona) debido a que aumentan el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis (si la combinación es ineludible debe suspenderse el tratamiento con Trinomia durante el curso del tratamiento); el riesgo de miopatía/rhabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina (especialmente con dosis altas de simvastatina, secciones 4.3 y 4.4) por lo que Trinomia está contraindicado en tratamiento concomitante con ciclosporina (dosis máxima de simvastatina

10 mg/día); el riesgo de miopatía/rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de danazol y dosis elevadas de simvastatina (secciones 4.3 y 4.4); Trinomia está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con danazol (dosis máxima de simvastatina 10 mg/día); Trinomia está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con amiodarona o verapamilo debido al riesgo de miopatía/rabdomiólisis (secciones 4.3 y 4.4), (dosis máxima de simvastatina 20 mg/día), a menos que el beneficio clínico supere el riesgo de miopatía/rabdomiólisis (sección 4.3); la dosis de simvastatina no debe ser > de 40 mg/día en tratamiento concomitante con diltiazem, debido al riesgo potencial de miopatía puede considerarse la suspensión temporal del tratamiento con Trinomia en casos de tratamiento concomitante con ácido fusídico debido al riesgo potencial de miopatía (si se considera necesario, estos pacientes deben ser vigilados estrechamente (sección 4.4); el zumo de pomelo inhibe el citocromo P450 3A4, por lo que debe evitarse durante el tratamiento con Trinomia; simvastatina no ejerce efecto inhibitorio sobre el citocromo P450 3A4, por lo que no se espera que afecte las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas por esta vía; simvastatina 20-40 mg/día puede aumentar el efecto de los anticoagulantes orales cumarínicos, por lo que el tiempo de protrombina debe ser determinado antes de iniciar el tratamiento con Trinomia (debe monitorizarse a los intervalos recomendados habitualmente y repetirse si se interrumpe Trinomia). –Ramipril Se contraindica en caso de: tratamientos extracorpóreos con contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente (hemodiálisis, hemofiltración con membranas de alto flujo- poliacrilonitrilo- y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano), debido al mayor riesgo de reacciones anafilactoides graves (si fuera necesario, deberá considerarse la posibilidad de utilizar un tipo diferente de membrana de diálisis o una familia diferente de agentes antihipertensivos, sección 4.3). Se recomienda precaución de uso con: sales de potasio, heparina, diuréticos que retienen potasio y otros principios activos que elevan el potasio plasmático (ARA II, trimetoprima, tacrolimus), debido al potencial riesgo de hiperpotasemia (se precisa una estrecha vigilancia del potasio sérico); antihipertensivos y otros medicamentos que puedan reducir la presión arterial (nitratos, antidepressivos tricíclicos, anestésicos, ingesta aguda de alcohol, baclofeno, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina) debido al riesgo de mayor hipotensión arterial; vasopresores simpatomiméticos y otras sustancias (por que pueden reducir el efecto antihipertensivo del ramipril isoproterenol, dobutamina, dopamina, adrenalina), por lo que se recomienda la medición periódica de la presión arterial; sustancias que puedan alterar el hemograma: (alopurinol, inmunosupresores, corticosteroides, procainamida, citostáticos, sección 4.4); los inhibidores de la ECA pueden reducir la excreción de litio, por lo que puede aumentar la toxicidad del mismo (deben vigilarse los niveles de litio); la administración concomitante de Trinomia y antidiabéticos orales o insulina aumenta el efecto hipoglucemiante de estos medicamentos (se recomienda el control periódico de la glucemia).

**4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** -Trinomia está contraindicado durante el embarazo. No debe utilizarse en mujeres embarazadas, que quieran quedar embarazadas o que sospechen que lo están (sección 4.3). A dosis diarias de 50–150 mg de AAS en el segundo y tercer trimestre no ha demostrado inhibición del parto, aumento de la tendencia hemorrágica u oclusión prematura del ductus arteriosus. No se ha establecido la seguridad de simvastatina en mujeres embarazadas ni tampoco existe evidencia de que la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de pacientes que toman simvastatina u otra estatina difiera de la observada en la población general. Dado que la aterosclerosis es un proceso crónico, la interrupción de los hipolipemiantes durante el embarazo debe tener poco impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado a la hipercolesterolemia primaria. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo: En caso de confirmarse un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA, y, si procede, iniciarse un tratamiento alternativo. Existe evidencia de que la exposición a inhibidores de la ECA/ARA II durante el segundo y tercer trimestres del embarazo, induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). Si se produce una exposición al inhibidor de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres han sido tratadas con los inhibidores de la ECA deben ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión, oliguria e hiperpotasemia (secciones 4.3 y 4.4). - Las mujeres que toman Trinomia no deben amamantar (sección 4.3). Pequeñas cantidades de AAS y sus metabolitos pasan a la leche materna; se desconoce si simvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche humana y se dispone de información insuficiente sobre el uso de ramipril durante la lactancia materna.

**4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria** El AAS y la simvastatina no tienen influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas o es insignificante. Raramente se han comunicado mareos como experiencias con simvastatina. Debido a ramipril, algunos efectos adversos derivados de la disminución de la presión arterial (mareo) pueden reducir la capacidad de concentración y reacción de los pacientes y, en consecuencia, suponer un riesgo en situaciones en las que dichas capacidades son especialmente importantes (por ejemplo, conduciendo un vehículo o utilizando máquinas). Por tanto, cuando se toma Trinomia no se recomienda conducir o usar máquinas durante unas horas.

**4.8 Reacciones adversas** - Simvastatina: Anemia; cefalea, parestesia, mareos, neuropatía periférica, estreñimiento, dolor abdominal, flatulencia, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, pancreatitis; hepatitis/ictericia; erupción cutánea, prurito, alopecia; miopatía, rabdomiólisis (sección 4.4), mialgia, calambres musculares; astenia; síndrome de hipersensibilidad aparente con algunas de las siguientes características: angioedema, síndromeseudolúpico, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de la velocidad de sedimentación globular, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubefacción, disnea y malestar general; aumentos de las transaminasas séricas (alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, gamma glutamil tanspeptidasa) (sección 4.4); elevación de la fosfatasa alcalina; aumento de la concentración sérica de la CPK (sección 4.4); insuficiencia hepática. En el estudio HPS (20.536 pacientes tratados con simvastatina 40 mg/día (n = 10.269) o placebo (n = 10.267) demostró un perfil de seguridad y tasa de discontinuación por efectos adversos comparables, entre pacientes tratados con simvastatina 40 mg y los tratados con placebo durante la media de 5 años; la incidencia de miopatía fue < 0,1 % en pacientes tratados con simvastatina 40 mg; el incremento de transaminasas (> 3 x LSN) fueron de 0,21 % en los tratados con simvastatina 40 mg y de 0,09 % en los tratados con placebo. Con algunas estatinas se han comunicado los siguientes efectos adversos: trastornos del sueño (insomnio y pesadillas); pérdida de memoria; disfunción sexual; depresión; casos excepcionales de enfermedad intersticial pulmonar, especialmente con tratamientos de larga duración (sección 4.4).- AAS: Hemorragias graves que en algunos casos pueden ser potencialmente mortales, especialmente en pacientes con hipertensión arterial no controlada y/o tratamiento concomitante con anticoagulantes; hemorragias leves (nasal, gingival, cutánea, genitourinaria) por posible prolongación del tiempo de coagulación que puede durar de 4 a 8 días tras la ingestión

(sección 4.4); molestias gastrointestinales (ardor, náuseas, vómitos, gastralgia, diarrea); hemorragia gastrointestinal; úlcera gastrointestinal; anemia ferropénica por hemorragias gastrointestinales ocultas tras un uso a largo plazo; inflamación gastrointestinal; perforación por una úlcera gastrointestinal; síntomas de sobredosis (cefalea, mareos, hipoacusia, zumbido de oídos y confusión mental (sección 4.9); eritema multiforme; reacciones alérgicas de la piel, las vías respiratorias, el tubo digestivo y el sistema cardiovascular, sobre todo en pacientes asmáticos (síntomas: reducción de la presión arterial, disnea, rinitis, congestión nasal, choque anafiláctico, edema de Quincke); elevación de las pruebas de función hepática; hipoglucemia; reducción de la excreción de ácido úrico (dosis bajas de AAS) y en pacientes predispuestos puede provocar crisis de gota. -Ramipril: Isquemia miocárdica (angina de pecho o infarto de miocardio); taquicardia; arritmia; palpitaciones; edema periférico; eosinofilia; disminución del recuento de leucocitos (neutropenia, agranulocitosis), eritrocitos y plaquetas; disminución de hemoglobina; insuficiencia de la médula ósea, pancitopenia, anemia hemolítica; cefalea; mareo; vértigo; parestesias; ageusia; disgeusia; temblor; trastorno del equilibrio; isquemia cerebral (ictus isquémico y ataque isquémico transitorio); dificultad en la destreza psicomotora; sensación de quemazón; parosmia; trastorno de la visión; visión borrosa; conjuntivitis; disminución de la audición; acúfenos; tos irritativa no productiva; bronquitis; sinusitis; disnea; broncoespasmo; agravamiento del asma; congestión nasal; inflamación gastrointestinal; trastornos digestivos; molestias abdominales; dispepsia; diarrea, náuseas, vómitos; pancreatitis (excepcionalmente fatal con inhibidores de la ECA); elevación de enzimas pancreáticas; angioedema de intestino delgado; dolor abdominal superior; gastritis; estreñimiento; sequedad de boca; glositis; estomatitis aftosa; alteración renal (fallo renal agudo, disminución de la diuresis, agravamiento de proteinuria preexistente, elevación de urea en sangre, elevación de creatinina en sangre); exantema (maculopapular); angioedema (muy excepcionalmente fatal); prurito; hiperhidrosis; dermatitis exfoliativa; urticaria; onicolisis; fotosensibilidad; necrólisis epidérmica tóxica; síndrome de Stevens-Johnson; eritema multiforme; pénfigo; empeoramiento de la psoriasis; dermatitis psoriasiforme; exantema o enantema penfigoide o liquenoide; alopecia; espasmos musculares; mialgia; artralgias; elevación del potasio en sangre; anorexia; disminución del apetito; disminución del sodio en sangre; hipotensión; hipotensión ortostática; síncope; rubor facial; estenosis vascular; hipoperfusión; vasculitis; fenómeno de Raynaud; dolor torácico; fatiga; fiebre; astenia; reacciones anafilácticas o anafilactoides; elevación de anticuerpos antinucleares; elevación de las enzimas hepáticas y/o de la bilirrubina conjugada; ictericia colestásica, afectación hepatocelular; fallo hepático agudo; hepatitis citolítica o colestásica (muy excepcionalmente fatal); impotencia eréctil pasajera; disminución de la libido; ginecomastia; depresión; ansiedad; nerviosismo; intranquilidad; trastorno del sueño; somnolencia; estado confusional; trastorno de la atención. **4.9 Sobredosis** -AAS: Sobredosis crónicas: predominan síntomas del sistema nervioso central (somnolencia, mareos, confusión, náuseas (salicilismo). Intoxicación aguda: desequilibrios acidobásicos, pérdida de potasio, hipoglucemia, exantema, hemorragias gastrointestinales, hiperventilación, tinnitus, náuseas, vómitos, alteración de la visión y la audición, cefaleas, mareos y desorientación (si es grave (> 400 g/ml): delirio, temblor, distrés respiratorio, sudoración, deshidratación). -Simvastatina: Hasta la fecha, se han registrado muy pocos casos de sobredosis (dosis máxima 3,6 g) con recuperación sin secuelas. -Ramipril: Sobredosis por inhibidores de la ECA: vasodilatación periférica excesiva (hipotensión marcada, shock, bradicardia, trastornos electrolíticos e insuficiencia renal). **5. DATOS FARMACÉUTICOS 5.1 Relación de excipientes:** - Contenido: Celulosa microcristalina; talco; almidón glicolato sódico de tipo A; Opadry AMB White OY-B-28920; lactosa monohidrato; almidón pregelatinizado; ácido ascórbico; ácido cítrico anhidro; butilhidroxianisol; sílice anhidro coloidal; estearato magnésico; Opadry Green O6O21881; hipromelosa; estearil fumarato sódico; Opadry AMB Yellow 80W32880 (100 mg/40 mg/10 mg); Opadry AMB Yellow 80W32656 (100 mg/40 mg/5 mg). Cápsulas: Gelatina; dióxido de titanio; óxido de hierro rojo; óxido de hierro negro (100 mg/40 mg/5 mg). **5.2 Incompatibilidades** No procede. **5.3 Precauciones especiales de conservación Almacenar** por debajo de 30° C **5.5 Contenido del recipiente** Trinomia está disponible en tamaños de envase de 7, 14 y 28 cápsulas duras **FABRICADO POR:** Ferrer Internacional, S.A. Gran Vía Carlos III, 94 08028 (Barcelona) España. **IAP\_REVFEb-19\_CAC**