

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TRICUAL 10 mg/5 mg/5 mg comprimidos
TRICUAL 20 mg/5 mg/5 mg comprimidos
TRICUAL 20 mg/5 mg/10 mg comprimidos
TRICUAL 20 mg/10 mg/10 mg comprimidos
TRICUAL 40 mg/10 mg/10 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tricual 10 mg/5 mg/5 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 10 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica trihidrato), 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 5 mg de ramipril.

Tricual 20 mg/5 mg/5 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 20 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica trihidrato), 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 5 mg de ramipril.

Tricual 20 mg/5 mg/10 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 20 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica trihidrato), 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 10 mg de ramipril.

Tricual 20 mg/10 mg/10 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 20 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica trihidrato), 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 10 mg de ramipril.

Tricual 40 mg/10 mg/10 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 40 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica trihidrato), 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato) y 10 mg de ramipril.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Tricual 10 mg/5 mg/5 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 24,60 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Tricual 20 mg/5 mg/5 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 49,19 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Tricual 20 mg/5 mg/10 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 49,19 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Tricual 20 mg/10 mg/10 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 49,19 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Tricual 40 mg/10 mg/10 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 98,37 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Tricual 10 mg/5 mg/5 mg comprimidos:

Comprimidos de color blanco a blanquecino, forma redonda, biconvexos, con la letra "A" grabada en una cara (dimensiones: diámetro aprox. 8,5 mm).

Tricual 20 mg/5 mg/5 mg comprimidos:

Comprimidos de color blanco a blanquecino, forma redonda, biconvexos, con la letra "B" grabada en una cara (dimensiones: diámetro aprox. 9,9 mm).

Tricual 20 mg/5 mg/10 mg comprimidos:

Comprimidos de color blanco a blanquecino, de forma ovalada, biconvexos, con la letra "C" en una cara y "5" en la otra (dimensiones: aprox. 15,5 mm x 8 mm).

Tricual 20 mg/10 mg/10 mg comprimidos:

Comprimidos de color blanco a blanquecino, de forma ovalada, biconvexos, con la letra "D" en una cara y "10" en la otra (dimensiones: aprox. 15,5 mm x 8 mm).

Tricual 40 mg/10 mg/10 mg comprimidos:

Comprimidos de color blanco a blanquecino, de forma ovalada, biconvexos, con la letra "E" grabada en una cara (dimensiones: aprox. 16,8 mm x 8 mm).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tricual está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión asociada con hipercolesterolemia primaria o hiperlipidemia mixta en adultos ya controlados adecuadamente con atorvastatina, amlodipino y ramipril administrados simultáneamente con la misma dosificación que en la combinación, pero como productos separados.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis diaria recomendada es un comprimido de la dosis indicada.

La combinación a dosis fija no es adecuada para la terapia inicial.

Antes de cambiar a Tricual, los pacientes deben estar controlados con dosis estables de los monocomponentes tomados al mismo tiempo. La dosis de Tricual debe basarse en las dosis de los componentes individuales de la combinación en el momento del cambio.

Si se requiere un cambio de posología, la titulación debe realizarse con los componentes individuales.

La dosis máxima recomendada de Tricual es 40 mg/10 mg/10 mg.

El paciente debe continuar con la dieta estándar para reducir el colesterol durante el tratamiento con este medicamento.

Administración concomitante con otros medicamentos

En pacientes que tomen los antivirales contra la hepatitis C elbasvir/grazoprevir o letermovir para la profilaxis de la infección por citomegalovirus, la dosis de atorvastatina no superará los 20 mg/día. Debido a la atorvastatina, no se recomienda el uso de Tricual en pacientes que toman letermovir coadministrado con ciclosporina (ver secciones 4.4 y 4.5).

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Tricual está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática y en pacientes con enfermedad hepática activa (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

Tricual puede administrarse en pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 60 ml/min/1,73 m². Para pacientes con aclaramiento de creatinina entre 10-60 ml/min/1,73 m², la dosis diaria máxima de ramipril es de 5 mg. En estos pacientes, se recomienda una titulación de dosis individual con los monocomponentes (ver sección 4.4).

Ramipril es ligeramente dializable. En pacientes en hemodiálisis, la dosis diaria máxima de ramipril es de 5 mg y el medicamento debe administrarse pocas horas después de realizar la hemodiálisis. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal, por lo que se recomienda la dosis normal. El amlodipino no es dializable.

Se debe controlar la función renal y el potasio en sangre durante el tratamiento con Tricual. En caso de deterioro de la función renal, se debe suspender la administración de este medicamento y sus componentes se deben administrar en dosis adecuadamente ajustadas (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda la administración de Tricual en pacientes de edad muy avanzada y frágiles. Las dosis iniciales de ramipril deben ser más bajas y la titulación de dosis posteriores debe ser más gradual debido a una mayor probabilidad de efectos indeseables. Si es necesario ajustar la dosis, debe hacerse individualmente por titulación separada de los monocomponentes (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tricual en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. Por tanto, no se recomienda su uso en niños y adolescentes.

Forma de administración

Vía oral.

El comprimido debe tomarse todos los días a la misma hora con o sin alimentos. Debe tragarse entero; los comprimidos no deben dividirse, masticarse ni triturarse.

Tricual no debe tomarse con zumo de pomelo (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquier otro inhibidor de la ECA (Enzima Convertidora de Angiotensina), o derivados de dihidropiridina, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- En pacientes con estados hipotensivos o hemodinámicamente inestables, p. ej. insuficiencia cardíaca inestable después de un infarto agudo de miocardio o hipotensión grave.
- Shock (incluido el shock cardiogénico).
- Obstrucción del conducto arterial del ventrículo izquierdo (p. ej. estenosis aórtica grave).
- Antecedentes de angioedema (hereditario, idiopático o debido a un angioedema previo con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAs II).
- El uso concomitante con el tratamiento sacubitrilo/valsartán. Tricual no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Tratamientos extracorpóreos que lleven a contacto de la sangre con superficies de carga negativa (ver sección 4.5).
- Estenosis significativa bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria renal de un único riñón funcional.
- El uso concomitante de Tricual con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- En pacientes con insuficiencia hepática, enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas que excedan 3 veces el límite superior normal.
- En pacientes tratados con los antivirales contra la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir (ver sección 4.5).
- Durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las advertencias y precauciones especiales relacionados con atorvastatina, amlodipino y ramipril son aplicables para Tricual

Pacientes con riesgo particular de hipotensión

- Los pacientes con alta activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona pueden sufrir una disminución aguda pronunciada de la presión arterial y el deterioro de la función renal como consecuencia de la inhibición de la ECA, especialmente cuando se administra un inhibidor de la ECA o un diurético concomitante por primera vez o al aumentar la dosis. Cabe esperar una importante activación del sistema de renina-angiotensina-aldosterona, por lo que se precisa supervisión médica, que deberá incluir la vigilancia de la presión arterial, por ejemplo, en:
- pacientes con hipertensión severa.
 - pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva descompensada.
 - pacientes con impedimento al flujo de llenado o vaciado ventricular izquierdo hemodinámicamente relevante (p. ej., estenosis de la válvula aórtica o mitral).
 - pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal con un segundo riñón funcional.
 - pacientes en los que existe o puede desarrollarse una depleción de líquidos o sal (incluidos los pacientes con diuréticos).
 - pacientes con cirrosis hepática y/o ascitis.
 - pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión.

En general, se recomienda corregir la deshidratación, la hipovolemia o la depleción de sal antes de iniciar el tratamiento (en pacientes con insuficiencia cardíaca, sin embargo, dichas medidas correctivas se deben realizar cuidadosamente para evitar el riesgo de sobrecarga de volumen).

- Insuficiencia cardíaca transitoria o permanente después de un infarto de miocardio.
- Pacientes con riesgo de isquemia cardíaca o cerebral en caso de hipotensión aguda. La fase inicial del tratamiento requiere especial supervisión médica.
- Pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2).

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el doble bloqueo del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de doble bloqueo, ésta solo deberá llevarse 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. Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

Se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia cardíaca. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clases III y IV de la NYHA) la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo placebo (ver sección 5.1).

Los antagonistas de canales de calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Cirugía

Se recomienda la suspensión del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, como ramipril, en cuanto sea posible un día antes de la cirugía.

Control de la función renal

La función renal debe ser evaluada antes y durante el tratamiento, y con el ajuste de la dosis, especialmente en las primeras semanas de tratamiento. Particularmente, es necesario monitorizar cuidadosamente a los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2). Existe riesgo de deterioro de la función renal, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o después de un trasplante renal.

Angioedema

Se han notificado casos de angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo ramipril (ver sección 4.8). El uso concomitante de medicamentos como inhibidores de mTOR (diana de rapamicina en células de mamífero) (p. ej., temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptina o inhibidores de neprilisina (NEP) (como racecadotril) puede aumentar el riesgo de angioedema (p. ej., hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria). Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en pacientes que ya estén tomando un inhibidor de la ECA. El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitrilo/valsartán está contraindicado debido al riesgo elevado de sufrir angioedema. El tratamiento con sacubitrilo/valsartán no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de ramipril. El tratamiento con ramipril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver las secciones 4.3 y 4.5).

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

El tratamiento de emergencia debe establecerse rápidamente. Debe mantenerse al paciente bajo observación durante 12 - 24 horas como mínimo, siendo dado de alta una vez resueltos los síntomas.

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo ramipril (ver sección 4.8). Estos pacientes aquejaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos).

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización

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

Hiperpotasemia

Se ha observado hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA incluyendo ramipril.

Los pacientes que corren riesgo de desarrollar una hiperpotasemia incluyen aquellos con insuficiencia renal, edad (> 70 años), con diabetes mellitus no controlada y pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal que contienen potasio), diuréticos ahorradores de potasio y otros principios activos que aumentan el potasio plasmático (p. ej., heparina, trimetoprim o cotrimoxazol, también conocidos como trimetoprim/sulfametoxazol, antagonistas de la aldosterona o bloqueadores de los receptores de la angiotensina) o afecciones tales como deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica.

Si se considera apropiado el uso concomitante de los agentes mencionados anteriormente, se debe controlar regularmente la función renal y el potasio en sangre (ver sección 4.5).

Hiponatremia

Se ha observado síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) y consecuentemente hiponatremia en algunos pacientes tratados con ramipril. Se recomienda controlar regularmente los niveles séricos de sodio en los pacientes de edad avanzada y en otros pacientes con riesgo de hiponatremia.

Neutropenia/agranulocitosis

Raramente se han notificado casos de neutropenia/agranulocitosis, así como trombocitopenia y anemia. También se ha informado de depresión de la médula ósea. Se recomienda vigilar el recuento de glóbulos blancos para detectar una posible leucopenia. Se recomienda un control más frecuente en fases iniciales del tratamiento y en pacientes con insuficiencia renal, en personas con enfermedades del colágeno concomitante (p. ej., lupus eritematoso o esclerodermia), y en todos los tratados con medicamentos que pueden alterar el cuadro sérico (ver secciones 4.5 y 4.8).

Diferencias étnicas

Los inhibidores de la ECA pueden provocar angioedema con mayor frecuencia en los pacientes de raza negra que en los de otras razas. Al igual que con otros inhibidores de la ECA, ramipril puede ser menos efectivo en la disminución de la presión arterial en las personas de raza negra que en pacientes de otras razas, posiblemente debido a una mayor prevalencia de hipertensión con bajo nivel de renina en la población negra hipertensa.

Tos

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

Insuficiencia hepática

Debido a la atorvastatina, se deben realizar pruebas de la función hepática periódicamente. 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(s) anomalía(s) quede(n) resuelta(s). En caso de un aumento persistente de las transaminasas 3 veces el límite superior normal (LSN) , se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de atorvastatina (ver sección 4.8).

La atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

Efectos sobre el músculo esquelético:

La atorvastatina, al igual que los demás inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede en raras ocasiones afectar a la musculatura esquelética y provocar mialgias, miositis y miopatía, que pueden evolucionar a rabdomiólisis, una enfermedad potencialmente mortal caracterizada por niveles muy altos (> 10 veces el LSN) de creatina quinasa (CK), mioglobinemias y mioglobinuria, que puede conducir a insuficiencia renal. Se han notificado casos muy raros de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal persistente y una elevación de la creatina quinasa sérica, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas, anticuerpo anti-HMG-CoA reductasa positivo y que mejora con agentes inmunosupresores.

Antes de comenzar el tratamiento

La 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 o un fibrato.
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol.
- En pacientes de edad avanzada (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 LSN), 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 a la dosis más baja y con un estrecho seguimiento del paciente.

- El tratamiento con atorvastatina debe interrumpirse si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK ($> 10 \times \text{LSN}$) o en caso de que se diagnostique o se sospeche rabdomiólisis.

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, letermovir 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, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina o ezetimiba. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen), 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).

La atorvastatina no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento con el mismo. 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 rabdomiólisis (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 atorvastatina y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Enfermedad pulmonar intersticial:

Se han comunicado casos excepcionales de enfermedad pulmonar 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 enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con la estatina.

Diabetes mellitus:

Algunas evidencias sugieren que las estatinas, como grupo, elevan los niveles de glucosa en sangre y, 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 $> 30 \text{ kg/m}^2$, triglicéridos elevados, hipertensión arterial) deben someterse a un control tanto clínico como bioquímico, de acuerdo con las directrices nacionales.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Tricual contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones relacionadas con la combinación de dosis fijas

Los datos de un pequeño estudio de interacción farmacológica en estado estacionario en 18 sujetos sanos indican que la farmacocinética de ramipril, su metabolito activo ramiprilato y atorvastatina se alteran cuando los tres fármacos se administran conjuntamente (ver sección 5.2).

Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. Como medida de precaución, los ajustes de dosis sólo deben realizarse con los monocomponentes y el tratamiento con Tricual solo debe iniciarse en pacientes adecuadamente controlados con atorvastatina, amlodipino y ramipril administrados al mismo tiempo al mismo nivel de dosis (ver sección 4.2).

No se han realizado estudios de interacciones con Tricual y otros medicamentos. Como Tricual contiene atorvastatina, amlodipino y ramipril, cualquier interacción identificada para estos individualmente es relevante para Tricual.

Atorvastatina

Efecto de otros medicamentos coadministrados sobre atorvastatina

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, la atorvastatina está identificada como un sustrato de transportadores de eflujo P-glicoproteína (P-gp) 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 y ezetimiba (ver secciones 4.3 y 4.4).

Inhibidores del CYP3A4

Los inhibidores potentes del 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 del CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, algunos antivirales utilizados para el tratamiento del VHC (por ejemplo, elbasvir/grazoprevir, ver sección 4.2 y 4.4) 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 del CYP3A4 (p. ej., eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones en plasma 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 se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo con atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad del 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 del CYP3A4. Se recomienda un adecuado seguimiento clínico tras el inicio de la dosis del inhibidor o después de un ajuste de la misma.

Inductores del CYP3A4

La administración concomitante de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A (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 3A 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 pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. La ciclosporina y el letermovir son ambos inhibidores de los transportadores implicados en la disponibilidad de atorvastatina, es decir OATP1B1/1B3, gp-P, y BCRP que provocan un aumento de la exposición sistémica a atorvastatina. (ver 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 se puede evitar la administración concomitante, se recomienda una reducción de la dosis y la monitorización clínica para controlar la eficacia del tratamiento (ver Tabla 1).

No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que tomen letermovir co-administrado con ciclosporina (ver secciones 4.2 y 4.4).

Gemfibrozilo/derivados del ácido fibríco

El uso de fibratos en monoterapia se asocia en ocasiones a acontecimientos de carácter muscular, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo de tales acontecimientos puede aumentar por el uso concomitante de derivados del ácido fibríco y atorvastatina. Si no se puede evitar la administración concomitante, se debe utilizar la dosis más baja de atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico y se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes (ver sección 4.4).

Ezetimiba

El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia en ocasiones a acontecimientos de carácter muscular, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo de tales acontecimientos puede, por tanto, aumentar por el uso concomitante de 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 (ratio de concentración de atorvastatina 0.74). Sin embargo, el efecto sobre los lípidos fue mayor cuando atorvastatina y colestipol se coadministraron que cuando se administró cualquiera de estos medicamentos en monoterapia.

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como

farmacocinética o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de atorvastatina se debe suspender durante la duración del tratamiento con ácido fusídico (ver sección 4.4.).

Colchicina

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

Efecto de la atorvastatina sobre otros medicamentos coadministrados

Digoxina

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

Anticonceptivos orales

La coadministración de atorvastatina y anticonceptivos orales eleva las concentraciones plasmáticas de noretisterona y etinilestradiol.

Warfarina

En un estudio clínico 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 sólo 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 o se modifica la dosis de atorvastatina, 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.

Interacciones de medicamentos

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[#]
Glecaprevir 400 mg QD / Pibrentasvir 120 mg QD, 7 días	10 mg QD durante 7 días	8,3	Está contraindicada la co-administración con medicamentos que contengan glecaprevir o pibrentasvir (ver sección 4.3).
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID,	40 mg el día 1,	9,4	En casos en que la administración

Fármaco coadministrado y régimen posológico	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Cambio en el AUC*	Recomendación clínica [#]
8 días (días 14 a 21)	10 mg el día 20		concomitante con atorvastatina es necesaria, no exceder los 10 mg de atorvastatina diarios. Se recomienda realizar un seguimiento clínico de estos pacientes.
Telaprevir 750 mg cada 8h, 10 días	20 mg, DU	7,9	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg QD durante 28 días	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 días	20 mg QD durante 4 días	5,9	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 BID, 9 días	80 mg QD durante 8 días	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID los días 5-7, aumentado a 400 mg BID el día 8), días 4-18, 30 minutos después de la dosis de atorvastatina	40 mg QD durante 4 días	3,9	
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 días	10 mg QD durante 4 días	3,4	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.
Itraconazol 200 mg QD, 4 días	40 mg, DU	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 días	10 mg QD durante 4 días	2,5	
Fosamprenavir 1.400 mg BID, 14 días	10 mg QD durante 4 días	2,3	
Elbasvir 50 mg QD/ Grazoprevir 200 mg QD, 13 días	10 mg DU	1,95	Durante la co-administración con medicamentos que contengan elbasvir o grazoprevir, la dosis de atorvastatina no debe exceder de una dosis de 20 mg al día
Letermovir 480 mg QD, 10 días	20 mg DU	3,29	Durante la co-administración con medicamentos que contengan letermovir, la dosis de atorvastatina no debe exceder de una dosis de 20 mg al día
Nelfinavir 1.250 mg BID, 14 días	10 mg QD durante 28 días	1,74	Sin recomendaciones específicas
Zumo de pomelo, 240 ml QD*	40 mg, DU	1,37	No se recomienda la ingestión concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina.

Fármaco coadministrado y régimen posológico	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Cambio en el AUC*	Recomendación clínica [#]
Diltiazem 240 mg QD, 28 días	40 mg, DU	1,51	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 QID, 7 días	10 mg, DU	1,33	Se recomienda la dosis máxima más baja y un adecuado seguimiento clínico de estos pacientes.
Amlodipino 10 mg, DU	80 mg, DU	1,18	Sin recomendaciones específicas.
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg QD durante 2 semanas	1,00	Sin recomendaciones específicas.
Colestipol 10 g BID, 24 semanas	40 mg QD durante 8 semanas	0,74**	Sin recomendaciones específicas
Antiácidos de hidróxidos de aluminio y magnesio en suspensión, 30 ml QID, 17 días	10 mg QD durante 15 días	0,66	Sin recomendaciones específicas.
Efavirenz 600 mg QD, 14 días	10 mg durante 3 días	0,59	Sin recomendaciones específicas.
Rifampicina 600 mg QD, 7 días (coadministrado)	40 mg, DU	1,12	Si no puede evitarse la coadministración, se recomienda la coadministración simultánea de atorvastatina y rifampicina, con seguimiento clínico.
Rifampicina 600 mg QD, 5 días (dosis separadas)	40 mg, DU	0,20	
Gemfibrozilo 600 mg BID, 7 días	40 mg, DU	1,35	Se recomienda la dosis inicial más baja y el seguimiento clínico de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg QD, 7 días	40 mg, DU	1,03	Se recomienda la dosis inicial más baja y el seguimiento clínico de estos pacientes.
Boceprevir 800 mg TID, 7 días	40 mg, DU	2,3	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.

& Representa la proporción de tratamientos (medicamento coadministrado más atorvastatina versus atorvastatina sola)

Ver las secciones 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 de 1,3 veces de los inhibidores activos de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina y metabolitos).

** Proporción basada en una única muestra tomada de 8 a 16 h después de la dosis

QD = una vez al día; DU = dosis única; BID = dos veces al día; TID = tres veces al día; QID = 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*	Recomendación clínica
80 mg QD durante 10 días	Digoxina 0,25 mg QD, 20 días	1,15	Se realizará un seguimiento clínico adecuado a los pacientes que toman digoxina.
40 mg QD durante 22 días	Anticonceptivos orales QD, 2 meses		Sin recomendaciones específicas.
	- noretindrona 1 mg	1,28	
	- etinilestradiol 35 microgramos (µg)	1,19	
80 mg QD durante 15 días	* Fenazona, 600 mg DU	1,03	Sin recomendaciones específicas.
10 mg DU	Tipranavir 500 mg, BID Ritonavir 200 mg, BID. 7 días	1,08	Sin recomendaciones específicas.
10 mg QD durante 4 días	Fosamprenavir 1.400 mg, BID, 14 días	0,73	Sin recomendaciones específicas.
10 mg QD durante 4 días	Fosamprenavir 700 mg,BID/ Ritonavir 100 mg, BID, 14 días	0,99	Sin recomendaciones específicas.

& Representa la proporción de tratamientos (medicamento coadministrado más atorvastatina versus atorvastatina sola)

* La co-administración de dosis múltiples de atorvastatina y fenazona mostró un efecto pequeño, o indetectable, sobre el aclaramiento de fenazona.

QD = una vez al día; DU = dosis única; BID = dos veces al día;

Amlodipino

Efectos de otros medicamentos coadministrados sobre amlodipino

Inhibidores del citocromo CYP3A4:

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino dando lugar a un mayor riesgo de hipotensión. La traducción clínica de estas variaciones de la pK puede ser más pronunciada en las personas de edad avanzada. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Inductores del CYP3A4:

Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e *Hypericum perforatum* [Hierba de San Juan])

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo, debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de su efecto antihipertensivo.

Dantroleno (perfusión):

En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales de calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos coadministrados

El efecto hipotensor de amlodipino se adiciona al efecto hipotensor de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

Tacrolimus:

Existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimus cuando este se administra de forma conjunta con amlodipino, pero el mecanismo farmacocinético de esta interacción no se conoce completamente. Para evitar la toxicidad del tacrolimus, la administración de amlodipino a un paciente tratado con tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y un ajuste de la dosis de tacrolimus cuando proceda.

Mecanismo de los Inhibidores de la rapamicina (mTOR):

Los inhibidores de mTOR como, por ejemplo, sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos del CYP3A. El amlodipino es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, el amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.

Ciclosporina:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos u otras poblaciones, con la excepción de pacientes con trasplante renal, donde se observan incrementos variables de la concentración valle de ciclosporina (promedio 0% - 40%). Se debe considerar la monitorización de los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal con amlodipino, y se debe reducir la dosis de ciclosporina según sea necesario.

Simvastatina:

La co-administración de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina produjo un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con simvastatina sola. En pacientes tratados con amlodipino, limitar la dosis de simvastatina a 20 mg al día.

En los estudios clínicos de interacción, amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina o warfarina.

Ramipril

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un sólo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1)

Combinaciones contraindicadas

Sacubitrilo/valsartán

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitrilo/valsartán está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.4). El tratamiento con ramipril no debe

iniciarse hasta 36 horas después de tomar la última dosis de sacubitrilo/valsartán. Sacubitrilo/valsartán no se debe comenzar hasta 36 horas después de la última dosis de Tricual.

Tratamientos extracorpóreos que resultan en el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente, como la diálisis o la hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (por ejemplo, membranas de poliacrilonitrilo) y la aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano, dado el aumento del riesgo de reacciones anafilactoides severas (ver sección 4.3). Si se precisara un tratamiento de esta clase, deberá considerarse la posibilidad de utilizar un tipo diferente de membrana de diálisis o una familia diferente de agentes antihipertensivos.

Precauciones de uso

Sales de potasio, heparina, diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno, amilorida) y otros principios activos que aumentan el potasio plasmático (incluidos antagonistas de la angiotensina II, trimetoprim y en combinación a dosis fija con sulfametoxazol, tacrolimus, ciclosporina):
Se puede producir hiperpotasemia, por lo que se requiere una monitorización estrecha del potasio en sangre.

Agentes antihipertensivos (por ejemplo, diuréticos) y otros medicamentos que pueden reducir la presión arterial (por ejemplo, nitratos, antidepresivos tricíclicos, anestésicos, la ingesta aguda de alcohol, baclofeno, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina):
Cabe esperar un mayor riesgo de hipotensión.

Vasopresores simpaticomiméticos y otras sustancias (por ejemplo, isoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefrina) que pueden reducir el efecto antihipertensivo de Tricual:
Se recomienda la monitorización de la presión arterial.

Alopurinol, inmunosupresores, corticosteroides, procainamida, citostáticos y otras sustancias que pueden 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 éste. Se debe monitorizar el nivel de litio.

Agentes antidiabéticos, incluyendo la insulina:

Puede producirse hipoglucemia. Se recomienda la determinación periódica de la glucemia.

Antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico:

Cabe esperar una disminución del efecto antihipertensivo de Tricual. Además, el tratamiento concomitante de inhibidores de la ECA y AINEs puede provocar un aumento del riesgo de deterioro de la función renal y un aumento de los niveles de potasio en sangre.

Inhibidores de mTOR o inhibidores de DPP-IV:

Se puede incrementar el riesgo de angioedema en pacientes con tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR (por ejemplo temsirolimus, everolimus, sirolimus) o vildagliptina. Se debe tener precaución al inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Inhibidores de neprilisina (NEP):

Se ha notificado un aumento del riesgo de angioedema por el uso concomitante de inhibidores de la ECA e inhibidores NEP tal como racecadotril (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de Tricual está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (ver sección 4.3).

Mujeres en edad fértil:

Las mujeres en edad fértil deben utilizar las medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento (ver sección 4.3).

Embarazo:

Atorvastatina

No se ha establecido la seguridad de atorvastatina en mujeres embarazadas. No se han realizado ensayos clínicos controlados con atorvastatina en mujeres embarazadas. Raramente se han recibido notificaciones de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina de inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los estudios en animales han mostrado toxicidad sobre la reproducción (ver sección 5.3).

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

Por esta razón, no se debe utilizar atorvastatina en mujeres embarazadas, que intentan quedarse embarazadas o sospechan que pudieran estarlo. El tratamiento con atorvastatina debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada (ver sección 4.3).

Amlodipino

No se ha establecido la seguridad de amlodipino en el embarazo humano. En estudios con animales, se observó toxicidad para la reproducción a dosis altas (ver sección 5.3).

Ramipril

Las pruebas epidemiológicas relacionadas con el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA, como ramipril durante el primer trimestre del embarazo no han sido concluyentes; sin embargo no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. 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 (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia), (véase sección 5.3). Si la exposición a los inhibidores de la ECA ha tenido lugar a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda la vigilancia de la función renal y el cráneo mediante ecografía. Se debe vigilar cuidadosamente a los recién nacidos cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA, para detectar posible hipotensión, oliguria e hiperpotasemia (ver sección 4.3).

Lactancia

Atorvastatina

Se desconoce si la atorvastatina o sus metabolitos se excretan a través de la leche humana. En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos eran similares a las encontradas en la leche (ver sección 5.3).

Debido a su potencial para causar graves reacciones adversas, las mujeres que reciban atorvastatina no deben amamantar a sus hijos. Atorvastatina está contraindicada durante la lactancia (ver sección 4.3).

Amlodipino

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

Ramipril

La información acerca del uso de ramipril durante el periodo de lactancia no es suficiente (ver sección 5.2).

Fertilidad

No se han realizados estudios de fertilidad con Tricual

Atorvastatina

En estudios en animales, atorvastatina no tuvo efectos sobre la fertilidad en machos ni hembras (ver sección 5.3).

Amlodipino

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tricual puede tener una influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Algunos efectos adversos (por ejemplo, síntomas de disminución de la presión arterial como mareos, así como dolor de cabeza, fatiga o náuseas) pueden afectar la capacidad de concentración y reacción del paciente y, por lo tanto, constituyen un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son de especial importancia. (por ejemplo, conducir un vehículo o maquinaria).

Esto puede ocurrir especialmente al inicio del tratamiento o al cambiar de otros medicamentos. Después de la primera dosis o aumentos posteriores de dosis no es aconsejable conducir ni utilizar maquinaria durante varias horas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con atorvastatina, amlodipino y ramipril administrados por separado incluyen tos seca persistente, bronquitis, sinusitis, disnea, reacciones por hipotensión, disminución de la presión arterial ortostática, síncope, dolor en el pecho, somnolencia, mareos, dolor de cabeza, palpitaciones, rubor, dolor abdominal, náuseas, vómitos, hinchazón de tobillos, edema, fatiga, astenia, nasofaringitis, reacciones alérgicas, hiperglucemia, dolor faringolaríngeo, epistaxis, inflamación gastrointestinal, trastornos digestivos, malestar abdominal, flatulencia, dispepsia, hábitos intestinales alterados (incluyendo diarrea y estreñimiento), espasmos musculares, mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, hinchazón de las articulaciones, dolor de espalda, alteraciones visuales (incluida diplopía), erupción en particular maculopapular, pruebas de función hepática anormales, aumento de potasio en sangre y aumento de la creatina quinasa en sangre.

Las reacciones adversas graves incluyen angioedema, hiperpotasemia, insuficiencia renal o hepática, pancreatitis, neutropenia/agranulocitosis, reacciones cutáneas graves, rabdomiólisis y miopatía necrotizante inmunomediada.

Resumen tabulado de reacciones adversas:

Se han observado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con atorvastatina, amlodipino o ramipril administrados por separado con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Frecuencia	Ramipril	Amlodipino	Atorvastatina
<i>Infecciones e infestaciones</i>			
Frecuentes			Nasofaringitis
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			
Poco frecuentes	Eosinofilia		
Raras	Disminución del recuento de glóbulos blancos (incluida neutropenia o agranulocitosis), recuento de glóbulos rojos disminuido, hemoglobina disminuida, recuento de plaquetas disminuido		Trombocitopenia
Muy raras		Leucopenia, trombocitopenia	
Frecuencia no conocida	Insuficiencia de la médula ósea, pancitopenia, anemia hemolítica		
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>			
Frecuentes			Reacciones alérgicas
Muy raras		Reacciones alérgicas	Anafilaxis
Frecuencia no conocida	Reacciones anafilácticas o anafilactoides, aumento de anticuerpos antinucleares		
<i>Trastornos endocrinos</i>			
Frecuencia no conocida	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SSIHA)		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			
Frecuentes	Aumento de potasio en sangre		Hiperglucemia
Poco frecuentes	Anorexia, disminución del apetito		Hipoglucemia, aumento de peso, anorexia

Muy raras		Hiperglucemia	
Frecuencia no conocida	Disminución de sodio en sangre		
Trastornos psiquiátricos			
Poco frecuentes	Depresión, ansiedad, nerviosismo, inquietud, trastornos del sueño incluida la somnolencia	Depresión, cambios de humor (incluyendo ansiedad), insomnio	Pesadillas, insomnio
Raras	Estado de confusión	Confusión	
Frecuencia no conocida	Perturbación en la atención		
Trastornos del sistema nervioso			
Frecuentes	Dolor de cabeza, mareos	Somnolencia, mareos, dolor de cabeza (especialmente al inicio del tratamiento)	Dolor de cabeza
Poco frecuentes	Vértigo, parestesia, ageusia, disgeusia	Temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesia	Mareos, parestesia, hipoestesia, disgeusia, amnesia
Raras	Temblor, trastorno del equilibrio		Neuropatía periférica
Muy raras		Hipertonía, neuropatía periférica	
Frecuencia no conocida	Isquemia cerebral que incluye accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio, habilidades psicomotoras deterioradas, sensación de ardor, parosmia	Trastorno extrapiramidal	
Trastornos oculares			
Frecuentes		Trastorno visual (incluida la diplopía)	
Poco frecuentes	Trastornos visuales, incluida visión borrosa		Vision borrosa
Raras	Conjuntivitis		Trastornos visuales
Trastornos del oído y del laberinto			
Poco frecuentes		Tinnitus	Tinnitus
Raras	Discapacidad auditiva, tinnitus		

Muy raras			Pérdida de audición
Trastornos cardiacos			
Frecuentes		Palpitaciones	
Poco frecuentes	Isquemia miocárdica que incluye angina de pecho o infarto de miocardio, taquicardia, arritmia, palpitaciones, edema periférico	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	
Muy raras		Infarto de miocardio	
Trastornos vasculares			
Frecuentes	Hipotensión, disminución de la presión arterial ortostática, síncope	Enrojecimiento	
Poco frecuentes	Enrojecimiento	Hipotensión	
Raras	Estenosis vascular, hipoperfusión, vasculitis.		
Muy raras		Vasculitis	
Frecuencia no conocida	Fenómeno de Raynaud		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Frecuentes	Tos cosquilleante no productiva, bronquitis, sinusitis, disnea	Disnea	Dolor faringolaríngeo, epistaxis
Poco frecuentes	Broncoespasmo incluyendo asma agravado, congestión nasal	Tos, rinitis	
Trastornos gastrointestinales			
Frecuentes	Inflamación gastrointestinal, trastornos digestivos, molestias abdominales, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos	Dolor abdominal, náuseas, dispepsia, hábitos intestinales alterados (incluyendo diarrea y estreñimiento)	Estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea

Poco frecuentes	Pancreatitis (se han reportado casos de desenlace fatal con inhibidores de la ECA), aumento de enzimas pancreáticas, angioedema de intestino delgado, dolor abdominal superior, incluido gastritis, estreñimiento, boca seca	Vómito, boca seca	Vómito, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis
Raras	Glositis		
Muy raras		Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival	
Frecuencia no conocida	Estomatitis aftosa		
Trastornos hepatobiliares			
Poco frecuentes	Aumento de las enzimas hepáticas y/o bilirrubina conjugada		Hepatitis
Raras	Ictericia colestática, daño hepatocelular		Colestasis
Muy raras		Ictericia, hepatitis, enzimas hepáticas aumentadas*	Insuficiencia hepática
Frecuencia no conocida	Insuficiencia hepática aguda, hepatitis colestásica o citolítica (resultado fatal ha sido muy excepcional).		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Frecuentes	Rash cutáneo en particular maculopapular		
Poco frecuentes	Angioedema; muy excepcionalmente, la obstrucción de las vías respiratorias como resultado del angioedema puede tener un desenlace fatal; prurito, hiperhidrosis	Alopecia, púrpura, decoloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, rash cutáneo, exantema, urticaria	Urticaria, rash cutáneo, prurito, alopecia
Raras	Dermatitis exfoliativa, urticaria, onicólisis		Edema angioneurótico, dermatitis ampollosa incluido eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Muy raras	Reacción de fotosensibilidad	Angioedema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad	
Frecuencia no conocida	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, pénfigo, psoriasis agravada, dermatitis psoriasiforme, exantema o enantema penfigoide o liquenoide, alopecia	Necrolisis epidérmica toxica	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Frecuentes	Espasmos musculares, mialgia	Inflamación del tobillo, calambres musculares	Mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, inflamación articular, dolor de espalda
Poco frecuentes	Artralgia	Artralgia, mialgia, dolor de espalda	Dolor de cuello, fatiga muscular
Raras			Miopatía, miositis, rabdomiólisis, rotura muscular, tendinopatía a veces complicada por rotura
Muy raras			Síndrome similar al lupus
Frecuencia no conocida			Miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección 4.4)
Trastornos renales y urinarios			
Poco frecuentes	Insuficiencia renal que incluye insuficiencia renal aguda, aumento de la producción de orina, empeoramiento de una proteinuria preexistente, aumento de urea en sangre, aumento de creatinina en sangre	Trastorno miccional, nocturia, aumento de la frecuencia urinaria	
Trastornos del sistema reproductor y trastornos mamarios			

Poco frecuentes	Impotencia eréctil transitoria, disminución de la libido	Impotencia, ginecomastia	
Muy raras			Ginecomastia
Frecuencia no conocida	Ginecomastia		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración			
Muy frecuentes		Edema	
Frecuentes	Dolor en el pecho, fatiga	Fatiga, astenia	
Poco frecuentes	Pirexia	Dolor en el pecho, dolor, malestar	Malestar, astenia, dolor en el pecho, edema periférico, fatiga, pirexia
Raras	Astenia		
Investigaciones			
Frecuentes			Prueba de función hepática anormal, creatina quinasa en sangre aumentada
Poco frecuentes		Aumento de peso, disminución de peso	Glóbulos blancos en orina positivo

* En su mayoría coincidiendo con colestasis

Atorvastatina

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha notificado una elevación de las transaminasas séricas en pacientes que reciben atorvastatina. Estos cambios fueron generalmente leves, transitorios y no requirieron la interrupción del tratamiento. Se produjeron elevaciones clínicamente importantes (> 3 veces el límite superior normal) de las transaminasas séricas en el 0,8% de los pacientes que recibieron atorvastatina. Estas elevaciones estaban relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes.

En el 2,5% de los pacientes tratados con atorvastatina se produjeron niveles elevados de creatina quinasa sérica (CK) superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad, de forma similar a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa en ensayos clínicos. Se produjeron niveles superiores a 10 veces el límite superior normal en el 0,4% de los pacientes tratados con atorvastatina (ver sección 4.4).

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con algunas estatinas:

- Disfunción sexual.
- Depresión.
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar 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 (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/L, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No se dispone de información acerca de sobredosis con Tricual en seres humanos.

Síntomas

Los síntomas asociados a la sobredosis de inhibidores de la ECA pueden incluir vasodilatación periférica excesiva (con marcada hipotensión, shock), bradicardia, alteraciones electrolíticas e insuficiencia renal. Los datos disponibles sugieren que una sobredosis severa de amlodipino puede provocar excesiva vasodilatación periférica y, posiblemente, taquicardia refleja. Se ha informado de hipotensión sistémica marcada y, probablemente, prolongada que puede llegar incluso al shock con resultado de muerte. Rara vez se ha informado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino que puede manifestarse con un inicio tardío (24 a 48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

Tratamiento

El paciente debe ser vigilado de forma estrecha y el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Las medidas sugeridas incluyen la desintoxicación primaria (lavado gástrico, administración de adsorbentes como el carbón vegetal) y medidas para restaurar la estabilidad hemodinámica, incluyendo la administración de agonistas alfa1 adrenérgicos o la administración de angiotensina II (angiotensinamida). El ramiprilato, el metabolito activo del ramipril, se elimina en poca cantidad de la circulación general mediante hemodiálisis.

La hipotensión clínicamente significativa requiere un apoyo cardiovascular activo que incluya la monitorización frecuente de la función cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades y la atención al volumen de líquido circulante y a la diuresis. Un vasoconstrictor puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que no haya ninguna contraindicación para su uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser de utilidad para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio por el amlodipino. Como amlodipino se une en una elevada proporción a las proteínas plasmáticas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno.

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. No es probable que la hemodiálisis aporte beneficio alguno.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes modificadores de los lípidos, Combinaciones agentes modificadores de los lípidos, código ATC: C10BX18

Mecanismo de acción

Atorvastatina

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

Amlodipino

El amlodipino es un inhibidor del flujo de iones de calcio del grupo de la dihidropiridina (antagonista de los iones calcio o bloqueante de los canales lentos) e inhibe la entrada de los iones calcio a través de la membrana dentro del músculo liso vascular y del músculo cardíaco.

Ramipril

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

Dado que la angiotensina II también estimula la liberación de aldosterona, el ramiprilato reduce la secreción de aldosterona. La respuesta promedio a la monoterapia con un inhibidor de la ECA fue menor en pacientes hipertensos de raza negra (afrocaribeños) (por lo general población hipertensa con renina baja) que en pacientes de raza no negra.

Efectos farmacodinámicos

Atorvastatina

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

La atorvastatina disminuye la formación de LDL y el número de partículas LDL. Atorvastatina aumenta de forma profunda y sostenida la actividad de los receptores LDL, junto con un cambio beneficioso en la calidad de partículas LDL circulantes. La atorvastatina reduce eficazmente el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, una población que no suele responder a los fármacos hipolipemiantes.

Amlodipino

El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular. No se ha determinado el mecanismo exacto por el que amlodipino alivia la angina, pero amlodipino reduce la carga isquémica total mediante las dos acciones siguientes:

- 1) Amlodipino dilata las arteriolas periféricas, reduciendo así la resistencia periférica total (postcarga), frente a la que trabaja el corazón. Como la frecuencia cardíaca permanece estable, se reduce el consumo de energía del miocardio, así como las necesidades de aporte de oxígeno del corazón.
- 2) El mecanismo de acción de amlodipino también probablemente implica la dilatación de las grandes arterias coronarias, así como de las arteriolas coronarias, tanto en las zonas normales, como en las isquémicas. Esta dilatación aumenta el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo de las arterias coronarias (angina variante o de Prinzmetal).

Ramipril

La administración de ramipril provoca una marcada reducción de la resistencia arterial periférica. En general, no hay grandes cambios en el flujo plasmático renal y en la tasa de filtración glomerular. La administración de ramipril a pacientes con hipertensión conduce a una reducción en la presión arterial en supino y en bipedestación sin un aumento compensatorio en el ritmo cardíaco.

En la mayoría de los pacientes, el comienzo del efecto antihipertensivo de una sola dosis se observa entre una y dos horas después de la administración oral. El efecto máximo de una sola dosis suele alcanzarse entre tres y seis horas después de la administración oral. El efecto antihipertensivo de una sola dosis dura por lo general 24 horas.

El efecto antihipertensivo máximo del tratamiento continuado con ramipril se observa por lo general transcurridas entre tres y cuatro semanas. Se ha demostrado que el efecto antihipertensivo se mantiene en el tratamiento a largo plazo de dos años de duración.

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

Eficacia clínica y seguridad

Atorvastatina

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

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

Amlodipino

En pacientes hipertensos, una administración diaria reduce de forma clínicamente significativa la presión arterial, tanto en posición supina como en bipedestación, a lo largo de 24 horas. Debido a su lento inicio de acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipino.

Amlodipino no se ha relacionado con ningún efecto metabólico adverso ni con alteraciones de los lípidos plasmáticos y es adecuado para su administración a pacientes con asma, diabetes y gota.

Ramipril

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

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

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

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de

la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Tricual en niños de 0 a menos de 18 años, debido a que el medicamento específico no representa un beneficio terapéutico significativo con respecto a los tratamientos existentes para los pacientes pediátricos. (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se demostró la bioequivalencia entre la combinación fija atorvastatina/amlodipino/ramipril y la administración concomitante de comprimidos separados de atorvastatina, amlodipino y ramipril.

Tratamiento combinado de atorvastatina, amlodipino y ramipril

Los datos de un estudio de interacción farmacológica en estado estacionario con 5 mg de ramipril, 5 mg de amlodipino y 40 mg de atorvastatina en 18 sujetos sanos indican que la farmacocinética del ramipril se altera cuando se coadministran los tres fármacos.

Los niveles plasmáticos máximos medios y los valores del AUC del ramipril aumentan en presencia de amlodipino y atorvastatina en aproximadamente un 83% y un 50% respectivamente.

No se observó ningún efecto sobre el AUC del metabolito activo ramiprilato, pero los niveles plasmáticos máximos medios de ramiprilato aumentaron aproximadamente un 56%.

La farmacocinética de amlodipino no se ve alterada cuando se coadministran los tres fármacos.

No se demostró ningún efecto sobre el AUC de atorvastatina, pero los niveles plasmáticos máximos de atorvastatina disminuyeron ligeramente en presencia de ramipril y amlodipino.

Atorvastatina

Absorción

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

Distribución:

El volumen medio de distribución de la atorvastatina es aproximadamente de 381 l. La atorvastatina se une a proteínas plasmáticas en una proporción ≥ 98 %.

Biotransformación:

La atorvastatina es metabolizada por el citocromo P450 3A4 a derivados ortohidroxilados y parahidroxilados y diversos productos de betaoxidación. Además de por otras vías, estos productos

continúan metabolizándose por glucuronidación. *In vitro*, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por los metabolitos ortohidroxilados y parahidroxilados es equivalente a la de atorvastatina. Aproximadamente el 70 % de la actividad inhibidora circulante para la HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos.

Eliminación:

La atorvastatina se elimina principalmente en la bilis tras sufrir metabolismo hepático y/o extrahepático. Sin embargo, la atorvastatina no parece estar sometida a una recirculación enterohepática significativa. La semivida de eliminación plasmática media de atorvastatina en humanos es aproximadamente de 14 horas. La semivida de la actividad inhibidora para la HMG-CoA reductasa es aproximadamente de 20 a 30 horas, debido a la contribución de los metabolitos activos.

La atorvastatina 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, la atorvastatina está identificada como un sustrato de los transportadores de eflujo P-glicoproteína (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos son mayores en pacientes sanos de edad avanzada que en adultos jóvenes, mientras que el efecto sobre los lípidos es comparable al que se observa en las poblaciones de pacientes más jóvenes.

Sexo

Las concentraciones de atorvastatina y sus metabolitos activos es distinta en hombres y mujeres (mujeres: aproximadamente un 20 % mayor para la C_{max} y aproximadamente un 10 % menor para la AUC). Tales diferencias no tienen significado clínico, lo que resulta en diferencias no clínicamente significativas en el efecto sobre los lípidos en hombres y mujeres.

Insuficiencia renal

Las enfermedades renales no influyen en las concentraciones plasmáticas o el efecto sobre los lípidos de atorvastatina y sus metabolitos activos.

Insuficiencia hepática

Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos aumentan considerablemente (aproximadamente 16 veces en la C_{max} y aproximadamente 11 veces en la AUC) en pacientes con hepatopatía crónica por alcoholismo (Child-Pugh clase B).

Polimorfismo del SLC1B1

La captación hepática de todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida atorvastatina, implica al transportador OATP1B1. En pacientes con polimorfismo del SLC1B1 existe un riesgo de aumento de la exposición a atorvastatina, que puede llevar a un mayor riesgo de rabdomiólisis (ver sección 4.4). El polimorfismo del gen que codifica el transportador OATP1B1 (SLC1B1 c.521CC) se asocia con una exposición 2,4 veces mayor a atorvastatina (AUC) que la de los individuos sin esta variante genotípica (c.521TT). También es posible que en estos pacientes esté genéticamente alterada la captación hepática de atorvastatina. Se desconocen las posibles consecuencias sobre la eficacia.

Amlodipino

Absorción/distribución

Después de la administración oral a dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien, alcanzando concentraciones máximas en sangre a las 6-12 horas de la administración. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre el 64 y el 80%.

El volumen de distribución es aproximadamente 21 l/Kg. Los estudios *in vitro* han demostrado que aproximadamente el 97,5% del amlodipino circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

La biodisponibilidad de amlodipino no está afectada por la ingesta de comida.

Biotransformación/Eliminación

La semivida plasmática de eliminación final es de aproximadamente 35-50 horas y permite la administración una vez al día. Amlodipino se metaboliza ampliamente en el hígado hasta metabolitos inactivos eliminándose por la orina hasta el 10% del fármaco inalterado y el 60% de los metabolitos.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal

Existen datos clínicos muy limitados con respecto a la administración de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática. Estos pacientes presentan una disminución del aclaramiento de amlodipino, lo que produce una mayor semivida y un aumento del AUC de aproximadamente 40-60%.

Pacientes de edad avanzada

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y más jóvenes. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir con el consiguiente aumento de la AUC y la semivida de eliminación. El aumento de la AUC y la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron los esperados para el grupo de edad de los pacientes estudiados.

Ramipril

Absorción

Tras la administración oral, ramipril se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal: las concentraciones plasmáticas máximas de ramipril se alcanzan en 1 hora. En función de la recuperación urinaria, el grado de absorción es por lo menos del 56 %, sin influir significativamente la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad del metabolito activo ramiprilato tras la administración oral de 2,5 y 5 mg de ramipril es del 45 %.

Las concentraciones plasmáticas máximas de ramiprilato, el único metabolito activo de ramipril, se obtienen al cabo de 2 a 4 horas de la ingestión de ramipril. Las concentraciones plasmáticas de ramiprilato en el estado estacionario, tras la administración única diaria de las dosis habituales de ramipril se alcanzan alrededor del cuarto día de tratamiento.

Distribución

La unión de ramipril a proteínas séricas es aproximadamente del 73 % y la de ramiprilato, aproximadamente del 56 %.

Biotransformación

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

Eliminación

La excreción de metabolitos es básicamente renal.

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

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

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2)

La eliminación renal de ramiprilato se reduce en pacientes con insuficiencia renal. El aclaramiento renal de ramiprilato está relacionado proporcionalmente con el aclaramiento de creatinina. Esto da lugar a concentraciones plasmáticas de ramiprilato elevadas, que disminuyen más lentamente que en los sujetos con una función renal normal.

Pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2)

En pacientes con insuficiencia hepática, el metabolismo de ramipril a ramiprilato fue más lento debido a la disminución de la actividad de esterasas hepáticas por lo que los niveles de ramipril en plasma en estos pacientes estuvieron aumentados. Las concentraciones máximas de ramiprilato en estos pacientes, sin embargo, no son diferentes de las observadas en los sujetos con una función hepática normal.

Lactancia

Una sola dosis oral de 10 mg de ramipril produjo un nivel indetectable en la leche materna. Sin embargo, se desconoce el efecto de las dosis múltiples.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Atorvastatina

Carcinogénesis, mutagénesis

En un ensayo *in vivo* y en una batería de 4 pruebas *in vitro*, la atorvastatina no tuvo efectos mutágenos ni clastogénicos. La atorvastatina no demostró efecto carcinógeno en ratas, pero en altas dosis (de 6 a 11 veces la AUC_{0-24h} alcanzada en seres humanos a las dosis máximas recomendadas) en ratones se observaron adenomas hepatocelulares en los machos y carcinomas hepatocelulares en las hembras.

Toxicología reproductiva

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

No se sabe si la atorvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana.

Amlodipino

Toxicología reproductiva

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Trastorno de fertilidad

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados durante 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces * la

dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m²). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con amlodipino besilato durante 30 días a una dosis comparable con la dosis en humanos, basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como una disminución de la densidad del esperma y el número de espermátidas maduras y células de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis

Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día, no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m²) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético ni cromosómico.

* Basado en un paciente de 50 kg de peso.

Ramipril

Se ha demostrado que la administración oral de ramipril carece de toxicidad aguda en roedores y perros. Se han realizado estudios de administración oral crónica en ratas, perros y monos.

En las tres especies se han constatado alteraciones de los electrolitos plasmáticos y del hemograma. Como expresión de la actividad farmacodinámica del ramipril, se ha observado un aumento pronunciado del aparato yuxtaglomerular en perros y monos con dosis diarias de 250 mg/kg/día.

Ratas, perros y monos toleraron bien las dosis de 2, 2,5 y 8 mg/kg/día, respectivamente, sin efectos perjudiciales.

Toxicología reproductiva

Los estudios sobre toxicología reproductiva en ratas, conejos y monos no demostraron ninguna propiedad teratogena.

Trastorno de fertilidad

En ratas, no afectó a la fertilidad de hembras o machos.

La administración de ramipril a ratas hembra durante el periodo fetal y la lactancia indujo lesiones renales irreversibles (dilatación de la pelvis renal) en la descendencia con dosis diarias iguales o superiores a 50 mg/kg de peso corporal.

Mutagenicidad

Los extensos análisis de mutagenicidad realizados con varios ensayos no han demostrado que ramipril tenga características genotóxicas o mutágenas.

Se ha observado daño renal irreversible en ratas muy jóvenes con una sola dosis de ramipril.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Almidón pregelatinizado

Carbonato de calcio
Croscarmelosa de sodio
Dibehenato de glicerol
Hipromelosa
Hidroxipropilcelulosa
Polisorbato 80
Fumarato de estearilo y sodio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases con 10, 14, 28, 30 comprimidos envasados en blíster OPA/ Aluminio/ PVC cubierto con lámina de Aluminio en caja de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios BIAL, S.A.
C/ Alcalá 265, Edificio 2, Planta 2ª
28027 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TRICUAL 10 mg/5 mg/5 mg comprimidos. 89.884
TRICUAL 20 mg/5 mg/5 mg comprimidos. 89.885
TRICUAL 20 mg/5 mg/10 mg comprimidos. 89.882
TRICUAL 20 mg/10 mg/10 mg comprimidos. 89.881
TRICUAL 40 mg/10 mg/10 mg comprimidos. 89.883

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la {Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)