

# IMPPLICACIONES CARDIOVASCULARES DEL SARS-COV2



Dr. Daniel Prieto Merino

*Especialista en cardiología.*

*Hospital Universitario HM Puerta del Sur.*



# Índice

INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES	04
MECANISMO DE TRANSMISIÓN	07
SÍNTOMAS	09
TRASCENDENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	11
POSIBLES MECANISMOS DE AFECTACIÓN CARDIOVASCULAR POR COVID-19	12
COMPLICACIONES CARDIACAS AGUDAS	14
DAÑO MIOCÁRDICO Y ELEVACIÓN DE TROPONINAS	15
MIOCARDITIS	17
ARRITMIA CARDÍACA	18
INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA Y SHOCK CARDIOGÉNICO	19
POSIBLES COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES CRÓNICAS	21
EFFECTOS SECUNDARIOS CARDIOVASCULARES DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO USUALMENTE USADO EN LA INFECCIÓN POR COVID-19	23
CONFINAMIENTO SOCIAL Y POSIBLES CONSECUENCIAS CARDIOVASCULARES	27
RECOMENDACIONES CARDIOVASCULARES DURANTE EL CONFINAMIENTO	34
BIBLIOGRAFÍA	39

# INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES SOBRE EL COVID-19



A finales del 2019 surgía una nueva enfermedad en Wuhan, China, declarada el 11 de marzo del 2020 como **pandemia** por la Organización Mundial de la Salud.

Esta pandemia del coronavirus 2019 (COVID-19) causada por **“severe acute respiratory syndrome coronavirus 2”** (SARS-CoV2) supone un auténtico desafío en su lucha, dados los numerosos interrogantes que arroja y ante la falta todavía de información.

La mayoría de la información a día de hoy proviene de China, sobre todo de estudios retrospectivos y unicéntricos, o de casos reportados.

El SARS-CoV2, pertenece a la familia coronaviridae, al grupo  $\beta$ -CoVs.

Los coronavirus son virus ARN monocatenarios, con **capacidad de mutación y recombinación rápida**. Contienen 4 proteínas estructurales principales:

- la proteína spike (S) (que media la unión al receptor del huésped y la posterior fusión del virus y la membrana celular),
- la proteína de la nucleocápsida (N),
- la proteína de la membrana (M)
- la proteína envoltura (E)<sup>1</sup>.

Actualmente, se sabe que 7 cepas diferentes de CoV infectan a los humanos, incluidas HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 y HCoV-HKU1, que generalmente causan una infección de resolución automática.

También hay coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) y **SARS-CoV-2 recientemente identificado, que puede causar infecciones respiratorias letales en humanos**<sup>2,3</sup>.

Tiene una similitud de nucleótidos del 89% con CoVZXC21 tipo SARS de murciélago y el 82% con el SARS-CoV humano, y es menos similar genéticamente al MERS-CoV (alrededor del 50% de igualdad de nucleótidos).

Tras las epidemias anteriores por el SARS en el 2.002 que ocasionó 916 muertes entre más de 8.000 pacientes en 29 países, el MERS en el 2.012, que resultó en al menos 800 muertes entre 2.254 pacientes en 27 países y la gripe H1N1 en 2.009,

dónde hubo 18.500 muertes confirmadas por laboratorio y más de 200.000 muertes por enfermedades respiratorias en todo el mundo, se ha aprendido mucho y ahora se reconoce que su carga de salud general puede subestimarse, presentando manifestaciones extrapulmonares frecuentes<sup>4-6</sup>.

La infección por SARS-CoV2 presenta muchas similitudes epidemiológicas, clínicas, radiológicas y hallazgos de laboratorio, a la infección causada por el SARS-CoV<sup>7</sup>. **El factor R0 estimado de SARS-CoV-2 es de 2.28 mucho mayor que el de la influenza estacional que es de alrededor de 1.3.**



El SARS-CoV2 para ingresar en la célula huésped se une a la enzima convertidora de angiotensina peptidasa de zinc 2 (ACE2), una molécula de superficie que se localiza en diversos lugares:

- **en células endoteliales de arterias y venas.**
- **músculo liso arterial.**
- epitelio del tracto respiratorio.
- epitelio del intestino delgado.
- células inmunes<sup>8-10</sup>.

El ACE2 también está altamente expresado en células alveolares del pulmón, allí cumplen roles de protección pulmonar, que se pueden ver alteradas cuando el virus se encuentra unido a este receptor, esta supresión de la expresión del ACE2 durante la infección desempeña un papel en los cambios patológicos en el pulmón y contribuye a la neumonía grave y la insuficiencia pulmonar<sup>11</sup>.

La transmisión es principalmente por contacto cercano de persona a persona, a través de gotitas respiratorias, con un período de incubación de 2 a 14 días después de la exposición<sup>12</sup>. También se puede transferir a superficies ambientales, facilitando la transmisión mediante contacto con nariz, ojos o boca.

La carga viral detectada es similar en los pacientes asintomáticos y sintomáticos con COVID-19, lo que sugiere una posible transmisión del virus de pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos a otras personas.

Se detectaron cargas virales más altas poco después del inicio de los síntomas, y las cargas virales fueron más altas en la nariz en comparación con la garganta<sup>13</sup>. No se puede descartar por el momento una ruta de transmisión fecal-oral porque los pacientes con SARS y MERS con frecuencia tenían diarrea, por otro lado se detectó ARN de SARS-CoV en las heces de pacientes con SARS y finalmente en un informe de marzo de 2020 de un paciente de EE. UU. mostró una prueba de heces positiva para SARS-CoV-2<sup>14</sup>.

La infección por SARS-CoV-2 afecta principalmente a adultos, con menos casos reportados en niños de 15 años o menos<sup>15-17</sup>. La letalidad es incierta, dado que en el cálculo de mortalidad donde el numerador son los muertos por el coronavirus y el denominador los casos contagiados se desconocen ambas cifras de manera exacta. Respecto al denominador las razones principales serían que hay muchos pacientes asintomáticos y por lo tanto no diagnosticados y no todas las zonas geográficas cuentan con capacidad de realizar test a todos los pacientes con sospecha. En cuanto al numerador las muertes pueden suceder mucho después del contagio y los criterios de inclusión de mortalidad por COVID-19 que tiene cada región o país difieren. Aun así la estimación de mortalidad global es del 5,7%, siendo mayor que las últimas influencias estacionales (0,1%), aunque en principio menor al SARS (9.6%) y MERS-CoV (34.4%)<sup>18</sup>.



Los 3 síntomas informados principales de COVID-19 son:

- fiebre (77–98%),
- disnea (52–75%)
- tos (60–81%)<sup>19-21</sup>.

Si bien **afecta predominantemente al sistema respiratorio**, también se ha demostrado que **afecta a otros órganos o sistemas**:

- gastrointestinal con diarrea, dolor abdominal y vómitos del 2-10% de los pacientes
- sistema cardiovascular<sup>22</sup>.

Síntomas menos comunes son anosmia, ageneusia, dolor muscular, anorexia malestar general, dolor de garganta, congestión nasal y cefalea.

Se han propuesto **3 fases** probables de la infección:

- estadio 1 (leve) o infección temprana
- estadio 2 (moderado) con compromiso pulmonar con (IIa) o sin (IIb) hipoxia;



- estadio III (severo) donde prima la respuesta inflamatoria sistémica<sup>23</sup>. Los casos severos se presentan como neumonía, distrés respiratorio (SDRA) en el 3,4%, con o sin shock en el 1,1%, ya sea cardiogénico y/o distributivo<sup>24</sup>.

Respecto a las **pruebas diagnósticas** como la **tomografía computarizada (TAC)** la opacidad pulmonar del vidrio esmerilado se observó en 56,4%.

El TAC no mostró ninguna anormalidad significativa en el 17,9% de los casos no graves y el 2,9% de los casos graves.

La linfocitopenia (83,2%), la trombocitopenia (36,2%) y la leucopenia (33,7%) se observaron con frecuencia en pacientes al ingreso<sup>24</sup>.



## TRASCENDENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

En un metaanálisis de 6 estudios que incluyó 1.527 pacientes y en una serie de 44.672 pacientes confirmados con Covid-19 en China, se informó que:

- 12,8-17,1% presentaban hipertensión (HTA)
- 9.7% diabetes
- 16,4% enfermedad cerebrovascular y enfermedad coronaria 2,5%<sup>24-26</sup>.

Por un lado los pacientes que requirieron unidad de cuidados intensivos (UCI), tenían más comorbilidades que aquellos que no se admitían, y más enfermedad cardiovascular (ECV).

La **lesión cardíaca aguda**, el **shock** y la **arritmia**, estuvieron presentes en el **7,2%**, **8,7%** y **16,7%** de los pacientes, respectivamente, con una mayor prevalencia entre los pacientes que requieren cuidados intensivos<sup>20</sup>.

Y por otro lado la **mortalidad de los pacientes con factores de riesgo cardiovasculares (FRCV)** es más alta que aquellos que no lo tenían.

La mortalidad en HTA fue del 6%, la diabetes del 7,3% y del 10,5% en enfermedad cardiovascular siendo la tasa general de letalidad del 2.3%<sup>27</sup>. También desde Italia se sugiere mayor mortalidad en pacientes con comorbilidades<sup>28</sup>.

# POSIBLES MECANISMOS DE AFECTACIÓN CARDIOVASCULAR POR COVID-19



Se han postulado posibles hipótesis de **lesión cardíaca por COVID19: daño directo mediado por ACE2**, la lesión miocárdica inducida por hipoxia, el daño microvascular cardíaco y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

**El SARS-CoV2 se une al receptor ACE2, que también se expresa en el corazón proporcionando un enlace entre los coronavirus y el sistema cardiovascular.**

Los modelos murinos y las muestras de autopsias humanas, demuestran que el SARS-CoV puede regular a la baja las vías de ACE2 miocárdicas y pulmonares, por lo tanto, mediando la inflamación del miocardio, el edema pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda.

Los pacientes con SARS y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, proporcionan un posible mecanismo para la **insuficiencia multiorgánica (que generalmente afecta al corazón) en casos severos.**

Algunos mecanismos que llevan a la ECV tienen reconocida interacción con vías que regulan la función inmune.

**La edad es un factor de riesgo fuerte para ECV**, y el efecto de la edad en la función inmune podría ser importante en la susceptibilidad y severidad de la infección por COVID-19.

Otros factores como **la diabetes y la dislipemia** impactan en la función inmune, y **la alteración del sistema inmune se corresponde con aumento en la incidencia de ECV.**

**Por lo tanto, la prevalencia de ECV puede ser un marcador de disfunción inmunológica y relacionarse indirectamente con el pronóstico de COVID-19.**

**La infección viral puede producir un desequilibrio al producir un aumento de la demanda metabólica, provocando que en aquellos pacientes con una reserva cardíaca reducida la enfermedad cardiovascular crónica se inestabilice.**

En aquellos pacientes con enfermedad de las arterias coronarias e insuficiencia cardíaca, pueden tener una ruptura de la placa coronaria secundaria a la inflamación sistémica inducida por virus

**Los efectos procoagulantes de la inflamación sistémica pueden aumentar la probabilidad de trombosis del stent<sup>29</sup>.**

# COMPLICACIONES CARDIACAS AGUDAS



La enfermedad por COVID-19, puede inducir nuevas patologías cardíacas y/o exacerbar enfermedades cardiovasculares subyacentes.

La gravedad, el alcance y los efectos cardiovasculares a corto y a largo plazo de COVID-19, junto con el efecto de tratamientos específicos, aún no se conocen y están sujetos a un escrutinio e investigación minuciosos.

Entre las complicaciones cardiovasculares del COVID-19, se ha observado:

- insuficiencia cardíaca de inicio agudo,
- arritmias,
- lesión cardíaca aguda, incluido el infarto de miocardio, la miocarditis y el paro cardíaco<sup>19-21</sup>.

En un estudio retrospectivo se observó que entre los que fallecían en el hospital, mostraban tasas más altas frente a los supervivientes, **de insuficiencia cardíaca** (52% frente a 12%) y **lesión cardíaca aguda** (59% frente a 1%)<sup>30</sup>.

## DAÑO MIOCÁRDICO Y ELEVACIÓN DE TROPONINAS

La incidencia de elevación de troponina I (TnI) de alta sensibilidad es significativamente mayor entre los que fallecen, (59,6% en pacientes con TnI elevada frente a 8,9% con niveles normales;  $P < 0,001$ )<sup>30,31</sup>.

Los pacientes con ECV subyacente, eran más propensos a presentar elevación de los niveles de TnT en comparación con los pacientes sin antecedentes personales cardiovasculares (54,5% vs 13,2%)<sup>31</sup>.

Siendo este biomarcador predictor de muerte intrahospitalaria (OR 80.07, IC 95% [10.34–620.36],  $p < 0.0001$ )<sup>30</sup>.

El aumento más abrupto de TnI en los fallecidos, se observó más allá del día 16 después del inicio de la enfermedad<sup>30</sup>.

También la TnI es significativamente mayor en pacientes con enfermedad grave que en aquellos que no la presentaban<sup>32</sup>.

Pacientes con afectación respiratoria e hipoxia, principalmente aquellos con SDRA, es altamente probable que presenten daño miocárdico (elevación de troponinas, cambios en el electrocardiograma y alteraciones segmentarias en el ecocardiograma) (58,5% vs 14,7%;  $P < .001$ ), y una tasa de mortalidad más alta (51,2% vs 4,5%;  $P < .001$ ) que aquellos sin lesión cardíaca.

En los modelos ajustados multivariados, la lesión cardíaca y el SDRA, se asociaron de manera significativa e independiente



con la mortalidad, con cocientes de riesgo de 4,26 y 7,89, respectivamente<sup>33</sup>.

La etiología exacta de la elevación la TnI no se ha informado, dado que podría elevarse tanto en la miocarditis aguda, síndromes coronarios agudos (SCA) y en el daño directo de los miocitos por el ataque viral, este último podría ser el mecanismo predominante, dado que el receptor ACE2 punto de unión, como ya hemos mencionado anteriormente del SARS-CoV2, abunda en los miocitos.

Los pacientes con niveles altos de TnT también tenían recuentos de leucocitos más altos, recuentos de linfocitos más bajos y niveles más altos de dímero D, proteína C reactiva, procalcitonina y péptidos natriuréticos pro-cerebrales N-terminales<sup>31</sup>.

Parece razonable sugerir que la medición inicial de biomarcadores cardíacos en el momento de la hospitalización, así como el monitoreo longitudinal durante la estancia en el hospital, pueden ayudar a identificar un subconjunto de pacientes con evidencia de lesión cardíaca aguda y peor pronóstico.

Aunque es probable que no se sepa la etiología exacta de la elevación de la TnI, dado que **no siempre es posible un estudio exhaustivo**:

- Ya sea porque el paciente se encuentra crítico o
- por evitar exponer a otros especialistas al riesgo de contagio
- además de la contaminación de los equipos.

Se tendrá que valorar el equilibrio de los riesgos y beneficios de realizar pruebas invasivas y no invasivas.

## MIOCARDITIS

La incidencia exacta de la miocarditis relacionada con COVID-19 es actualmente desconocida.

Se han reportado casos de miocarditis severa con función sistólica reducida después de COVID-19, y también se ha observado en autopsias infiltración de miocardio por células inflamatorias mononucleares intersticiales<sup>34-37</sup>.

La presencia de biomarcadores cardíacos elevados, arritmias cardíacas de reciente inicio y los síntomas de insuficiencia cardíaca agudos en un paciente con SARS-CoV-2, deberían aumentar la sospecha clínica de miocarditis aguda.

La utilidad de la biopsia endomiocárdica para confirmar el diagnóstico, no está clara en la actualidad.

Podría utilizarse el PET cardíaco o la resonancia magnética cardíaca para evaluar la inflamación del miocardio.

Los esteroides en dosis altas, podrían ser efectivos en el tratamiento de la miocarditis fulminante causada por el COVID-19 dado que uno de los mecanismos más importantes de deterioro clínico proviene de una tormenta de citoquinas<sup>37-38</sup>.

Existen algunos informes anecdóticos sobre el uso de plasmaféresis y el absorbente de citocinas extracorpóreas CytoSorb (CytoSorbents) para combatir la tormenta de citocinas, aunque todavía no hay estudios publicados al respecto.

## ARRITMIA CARDÍACA

La presencia de arritmias cardíacas podría estar en contexto de hipoxia, inflamación y desorden neurohormonal por la infección viral independientemente de la presencia de ECV, por lo que son manifestaciones comunes en pacientes con COVID-19.

En una de las primeras revisiones retrospectivas de pacientes con COVID-19 tratados en China, 17% tenían arritmias cardíacas y la incidencia fue significativamente mayor entre aquellos pacientes de UCI (44,4% versus 6,9%,  $p < 0.001$ ) en comparación con los tratados en camas no UCI. Aunque no se especificó el tipo de arritmia ni la duración<sup>20</sup>.

Otro estudio informó que las arritmias cardíacas fueron significativamente más comunes en pacientes con formas críticas de COVID-19<sup>39</sup>.

Se podría plantear la telemetría para monitorizar arritmias en pacientes con ECV preexistente, elevación de biomarcadores cardiacos, o con formas graves de COVID-19.

El tratamiento de las arritmias no difiere respecto a los pacientes no COVID-19, teniendo **cuidado con las interacciones medicamentosas** de los fármacos que se utilizan para tratar la infección vírica.

Algunos expertos recomiendan la administración de amiodarona intravenosa profiláctica, para mitigar el riesgo de paro cardíaco repentino tardío entre pacientes infectados con el nuevo SARS-COV-2, dado que la amiodarona inhibe la propagación in vitro del SARS-COV<sup>40</sup>.

## INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA Y SHOCK CARDIOGÉNICO

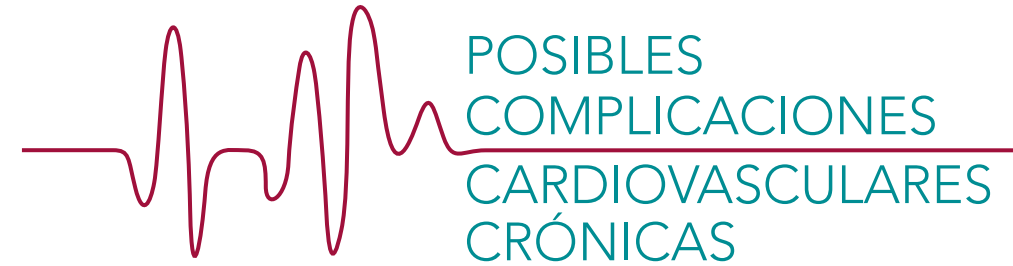
Diversas etiologías múltiples, incluidos el SCA, las arritmias cardíacas, la miocardiopatía inducida por el estrés y la miocarditis fulminante, pueden provocar insuficiencia cardíaca aguda o shock cardiogénico en pacientes COVID-19.

En una serie de casos de pacientes con COVID-19, la incidencia de insuficiencia cardíaca aguda fue del 23% y significativamente mayor entre los fallecidos (52% versus 21%,  $p < 0.0001$ )<sup>30</sup>.

En contexto de enfermedad severa de parénquima pulmonar y SDRA, se debe considerar el fallo ventricular derecho y la hipertensión pulmonar.

El edema pulmonar cardiogénico puede presentar características similares al SDRA (imágenes en vidrio esmerilado e hipoxia), el péptido natriurético atrial (BNP), el ETT y la angiografía coronaria por TC pueden proporcionar una **valiosa evaluación diagnóstica no invasiva que puede ser crítica para guiar otras terapias.**

Sin embargo, si no se logra con estas herramientas, puede ser considerado el catéter de arteria pulmonar (*Catéter Swan Ganz*).



En pacientes supervivientes de neumonía por COVID-19, el aumento de la actividad inflamatoria sistémica y procoagulante puede persistir mucho después de la resolución de la infección.

Se ha visto que en neumonías, durante el seguimiento de hasta 10 años de sus efectos clínicos, se relaciona con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>41</sup>, estos datos tal vez se podría extrapolar a los brotes de infecciones por virus respiratorios.


También se conoce que el uso terapéutico de corticosteroides aumenta aún más la posibilidad de eventos cardiovasculares adversos.

Sin embargo, respecto a los supervivientes de epidemias de virus respiratorios, los datos de seguimiento a largo plazo son escasos.

En un estudio metabólico entre 25 supervivientes de SARS el metabolismo de los lípidos permaneció alterado 12 años después de la recuperación clínica<sup>42</sup>.

Sobre el pronóstico a largo plazo después de las infecciones por virus respiratorios puede depender de múltiples variables, desde las manifestaciones extrapulmonares, el fenotipo viral, las características clínicas basales, la gravedad inicial de la enfermedad y el impacto inmediato del tratamiento en la supervivencia a corto plazo.

Se necesitan estudios de seguimiento en los supervivientes de infección aguda.



## EFFECTOS SECUNDARIOS CARDIOVASCULARES DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO USUALMENTE USADO EN LA INFECCIÓN POR COVID-19

En el momento actual se desconocen terapias antivirales específicas y efectivas contra el SARSCoV-2, se utilizan desde fármacos antivirales como ribavarina, lopinavir/ritonavir, fármacos utilizados contra la malaria como la cloroquina e hidroxiclороquina, hasta antibióticos como la azitromicina.

Sobre las terapias farmacológicas utilizadas en nuestros hospitales para tratar la infección por SARS-CoV-2 hay que tener en cuenta sus posibles efectos secundarios cardiovasculares a la hora de prescribirlas, en el siguiente apartado se detallarán dichas consecuencias, el objetivo no es hablar de los estudios que tratan sobre su eficacia, si no los posibles efectos secundarios.

La combinación de lopinavir/ritonavir a nivel cardiaco puede provocar hiperlipidemia (hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia), prolongación de los intervalos QT y PR, y se ha recomendado que se tenga precaución al prescribirlo en pacientes con enfermedad cardíaca estructural.

La administración de estos fármacos, **requiere reducción de dosis o evitar drogas mediadas por CYP3A4 como rivaroxaban o apixaban.**

También puede influenciar la actividad de **los inhibidores P2Y12 a través del CYP3A4, generando descenso en las concentraciones séricas de los metabolitos activos de clopidogrel y prasugrel, e incrementar las concentraciones del ticagrelor.** El ticagrelor está desaconsejado en pacientes que toman lopinavir/ritonavir por su incremento en el riesgo de sangrado.

Contrariamente, **el clopidogrel no siempre provee una inhibición plaquetaria suficiente en este contexto, mientras que con el prasugrel esto no sucede.**

Por lo tanto, el prasugrel es el inhibidor P2Y12 de elección en pacientes que reciben lopinavir/ritonavir; si hay contraindicación para utilizarlo (antecedente de accidente cerebrovascular, bajo índice de masa corporal, o sangrado activo), **se recomienda como alternativa el test de agregación plaquetaria.**

Con respecto a las **estatinas,**

- existe interacción entre éstas y lopinavir/ritonavir llevando a miopatía debido al aumento en las concentraciones séricas de estatinas.
- Lovastatina y simvastatina están contraindicadas en contexto de lopinavir/ritonavir debido al riesgo de rabdomiólisis.
- Atorvastatina y rosuvastatina, deben utilizarse en la menor dosis posible.

Es conveniente que los pacientes tratados con esta terapia para COVID-19 **deben someterse a una estrecha monitorización cardíaca,** especialmente si tienen comorbilidades cardíacas preexistentes o las desarrollan durante el curso de su enfermedad.

Respecto a la **hidroxicloroquina con un mismo mecanismo de acción que la cloroquina, pero con un mejor perfil de seguridad, sus eventos adversos cardíacos son poco frecuentes, pero pueden ser graves.**

- Las complicaciones están en relación con la duración del tratamiento y la dosis acumulada (mediana de 7 años y 1,235 g)<sup>43</sup>.
- El evento adverso más común fue **anormalidades de conducción** (intervalos QT y PR prolongados), que afectaron al **85% de estos pacientes.**

**Se recomienda monitorear a los pacientes con COVID-19 tratados con este medicamento para detectar arritmias cardíacas.**

- En cuanto a la **cloroquina** presenta toxicidad cardíaca como miocardiopatía dilatada o restrictiva, o trastornos de la conducción debido a la inhibición intracelular de enzimas lisosomales en los miocitos. Dado el efecto de la cloroquina sobre la inhibición del CYP2D6, los betabloqueantes metabolizados por esa vía (metoprolol, carvedilol, propranolol o labetalol) **pueden aumentar las concentraciones de la droga requi-**

riendo un monitoreo cuidadoso de la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

Estos agentes también poseen riesgo de torsión de puntas en aquellos con trastornos electrolíticos o con uso concomitante de agentes que prolongan el QT.

La **metilpredisolona** otro fármaco utilizado en el tratamiento de pacientes COVID19 complicados con SDRA, puede generar **retención de fluidos, alteraciones electrolíticas e HTA, como efecto cardiovascular directo.**



## CONFINAMIENTO SOCIAL Y POSIBLES CONSECUENCIAS CARDIOVASCULARES

En el momento actual la mayoría de los países están realizando o han implementando intervenciones de salud pública a gran escala.

- Como el autoaislamiento y la cuarentena de los pacientes infectados, así como la detección temprana de la enfermedad, que son fundamentales para contener la enfermedad.
- También es importante el cumplimiento de las medidas básicas de higiene junto con la minimización de la exposición al SARS-CoV-2 para prevenir el contagio por el COVID-19.
- También la cancelación de visitas electivas a clínicas y hospitales.

Actualmente **no existen estudios sobre las implicaciones cardiovasculares** que podrían conllevar el aislamiento social prolongado debido a la pandemia originada por el COVID-19, **los pocos estudios que han surgido provienen de China y son a niveles de consecuencias psiquiátricas.**



Más de mil millones de personas en China han sufrido restricciones y diversos grados de confinamiento, al igual que en muchos países a lo largo del mundo, estas medidas van desde la prohibición del transporte público, la restricción del movimiento, hasta la prohibición de trabajar o hacer ejercicio físico en locales o al aire libre, lo que puede tener implicaciones asociadas en la salud y el bienestar. Sin embargo el estado inusualmente prolongado de no trabajar y no hacer ejercicio, se desconocen sus efectos en la salud y el bienestar de las personas.

La soledad, definida como la discrepancia entre las relaciones sociales deseadas y reales de una persona, es una respuesta emocional al aislamiento social, mientras que el aislamiento social es una medida objetiva de la falta de conexiones o interacciones sociales.

Comprender las implicaciones para la salud y el bienestar de las medidas introducidas para reducir la infección por COVID-19 permite tomar decisiones mejor informadas.

En un estudio se mostró que los adultos que no estaban trabajando, reportaron peor salud y mayor angustia.

Las **personas que hicieron mucho ejercicio durante el brote (> 2.5 h por día)**, la **satisfacción con la vida se asoció negativamente**, por el contrario, para las **personas que hacían ejercicio media hora al día o menos**, la **satisfacción con la vida se asoció de manera positiva**. Posiblemente esto se deba a que las personas más activas físicamente podrían estar más frustradas por las restricciones<sup>44</sup>.

Se ha estudiado que los adultos en aislamiento social o que están descontentos con sus relaciones sociales tienen un **mayor riesgo de mortalidad prematura**.

Una revisión sistemática reciente seguida de un metanálisis de 16 estudios longitudinales prospectivos, se asoció con un **aumento del 29% en el riesgo de ECV y un aumento del 32% en el riesgo de accidente cerebrovascular**<sup>45</sup>.

La **influencia de las relaciones sociales en la mortalidad**, es comparable con **factores de riesgo** bien establecidos, incluida la **actividad física, la HTA, el tabaquismo y la obesidad**<sup>46-47</sup>.

Se han identificado tres vías principales a través de las cuales las relaciones sociales pueden afectar la salud:

- mecanismos conductuales,
- psicológicos
- fisiológicos.

También se ha comprobado el aumento de comportamiento de riesgo como la inactividad física y el tabaquismo.

Sentirse solo o estar socialmente aislado se asocia con un **funcionamiento inmune defectuoso y una presión arterial más alta**<sup>48-49</sup>.

Se sabe que la **soledad en personas mayores y de mediana edad** hay un **aumento de la presión arterial**<sup>49-51</sup>, durante 4 años los individuos más solitarios presentaban un **aumento en la PAS que fue 14,4 mmHg (3,6 mmHg/año)** mayor que los individuos menos solitarios<sup>49</sup>.

Existe un aumento en las resistencias arteriales por deposición de colágeno y disminución del contenido de fibras elásticas en individuos, lo que conlleva anomalías prematuras<sup>49</sup>.

Se ha demostrado **en animales, que el aislamiento social y el estrés social aceleran la aterogénesis**, en monos cynomolgus<sup>52,53</sup>, ratones Knock-out de apolipoproteína E<sup>54</sup> y conejos hiperlipidémicos hereditarios de Watanabe<sup>55,56</sup>.

El estrés social crónico se asocia con la **activación del sistema nervioso simpático (SNS) y el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHS)**, lo que resulta en la expansión selectiva de los monocitos proinflamatorios, la expresión mejorada de las citocinas y la resistencia a los glucocorticoides.

Es probable que **estos mecanismos contribuyan al aumento del riesgo de que las personas solas desarrollen ECV**<sup>55,57,58</sup>.

- **Respecto al eje HHS**, es el principal productor de glucocorticoides, como el cortisol. La soledad se asocia con mayores aumentos de cortisol matutino y niveles más altos de cortisol circulante y disminución de la sensibilidad del receptor de glucocorticoides. Esto conduce a una inflamación excesiva, así como a la hiperactividad de la hormona liberadora de corticotropina y las vías del sistema nervioso simpático, que pueden contribuir al desarrollo de enfermedades como la aterosclerosis, y la diabetes<sup>59</sup>.

En las células endoteliales, **los glucocorticoides reducen la producción de óxido nítrico que es un factor antihipertensivo y antiaterosclerótico**.

También los glucocorticoides potencian el efecto vasoconstrictor de las catecolaminas.

- **Sobre SNS** se proyecta desde el sistema nervioso central a través del nervio esplácnico **directamente a la médula suprarrenal**.

Esta inervación directa, permite una respuesta rápida al estrés agudo mediante la **secreción de epinefrina** (y pequeñas cantidades de norepinefrina y dopamina) **en la circulación**.

Además, el SNS inerva todo el cuerpo, incluido el sistema linfático, y las fibras nerviosas del SNS liberan norepinefrina directamente en el timo, el bazo y los ganglios linfáticos.

La evidencia de la asociación entre la soledad y los niveles elevados de catecolaminas no se ha demostrado de manera tan consistente como el efecto de la soledad en el eje HHS.

Curiosamente, **el estrés social** parece estar mucho **más relacionado con los niveles locales de catecolaminas** en los tejidos inervados con SNS (p. Ej., Timo, bazo, ganglios linfáticos y tumores) **que los niveles sistémicos de catecolaminas**.

El SNS también está involucrado en la **producción regulada al alza de monocitos inmaduros y proinflamatorios** por la médula ósea en respuesta al estrés social, un efecto mediado por los receptores b-adrenérgicos. El estrés social conduce a un estado proinflamatorio ca-

racterizado por un aumento de la monocitopoyesis y la expansión selectiva de un subconjunto de monocitos inmaduros.

- Otro mecanismo de que el aislamiento social puede afectar negativamente a los resultados de salud, es a través de la **función alterada del sistema nervioso autónomo**<sup>60</sup>.
- El sistema inmune también se ve afectado por el aislamiento social y el estrés socioeconómico, se han asociado con la respuesta transcripcional conservada a la adversidad en los leucocitos, caracterizada por la regulación positiva de la expresión génica proinflamatoria y la regulación negativa de los genes relacionados con la inmunidad antiviral y de anticuerpos. La regulación recíproca del transcriptoma leucocitario puede tener dos consecuencias funcionales distintas: inflamación mejorada y una respuesta antiviral deteriorada.
- Por último el **estrés oxidativo** puede representar un vínculo molecular clave entre el **estrés psicosocial crónico y la cardiopatía coronaria** <sup>61</sup>.

El aislamiento social induce estrés oxidativo en el cerebro y en los tejidos periféricos.

- **En el cerebro**, se demostró que el estrés oxidativo es un mecanismo crucial que desencadena la activación del eje HHS.

- **En la periferia**, el estrés oxidativo puede ser el resultado de cambios inducidos por el aislamiento social en el eje HHS, SNS y el sistema inmune.

Sin embargo, su participación no se ha demostrado hasta ahora y debe verificarse en futuros estudios.

## RECOMENDACIONES CARDIOVASCULARES

### DURANTE EL CONFINAMIENTO



Por un lado aquellas personas que ya tomaban medicación cardiológica por antecedentes de intervención coronaria previa, el uso riguroso de agentes estabilizadores de la placa (aspirina, estatinas, bloqueadores beta e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) ha sido sugerido como una posible estrategia terapéutica y deben considerarse la evaluación de la función plaquetaria y la terapia antiplaquetaria intensiva.

Las estatinas hipotéticamente pueden prevenir una desestabilización de la placa de aterosclerosis inducida por virus debido a sus numerosos efectos independientes de su acción sobre los lípidos, sus efectos pleiotrópicos, desde la mejoría de la función endotelial de las arterias coronarias, probablemente debido a un incremento en la biodisponibilidad de óxido nítrico y a un descenso en la producción de endotelina por parte de la célula endotelial.

También modifican favorablemente la composición de la placa de ateroma, reduciendo su núcleo lipídico y su actividad inflamatoria y, por tanto, disminuyendo su riesgo de ruptura.

A su vez reducen la actividad inflamatoria a nivel sistémico, evidenciada por el descenso de la concentración plasmática de proteína C reactiva (PCR), amiloide A sérico e interleukina-6 (IL-6).

Respecto al uso de los antihipertensivos de los grupos IECAS y ARA2 la Heart Failure Society of America, El American College of Cardiology, la American Heart Association y El Consejo de Hipertensión de la Sociedad Europea de Cardiología, recomiendan que estos medicamentos no se interrumpan en pacientes con COVID-19<sup>62,63</sup>.

Estas declaraciones conjuntas de las principales sociedades cardiológicas, surgen por la preocupación de que el SARS-CoV-2 se une a un receptor ACE2 para infectar las células, y los niveles de ACE2 aumentan después del tratamiento con IECAS y ARA2<sup>64</sup>.

También se han realizado estudios en animales infectados con SARS-CoV-2, en los que se ha demostrado que estos medicamentos son protectores contra complicaciones pulmonares graves, pero hasta la fecha faltan datos en humanos<sup>62,63</sup>. Por lo tanto no hay evidencia clínica o científica de que causen o empeoren la infección por COVID-19.

En cuanto al tratamiento no farmacológico, como ideas generales es importante cuidar la dieta y la actividad física durante el confinamiento.

- Respecto a la dieta dado que alrededor del 50% del colesterol se obtiene a través de la absorción intestinal, tanto de origen biliar, como de la dieta, la sustitución de las grasas saturadas por grasas poliinsaturadas (principalmente ácido linoleico) o monoinsaturadas (principalmente ácido oleico) como las que contienen los aceites vegetales reducen las enfermedades cardiovasculares<sup>65-67</sup>.

El efecto de la reducción de los niveles de colesterol-LDL de sustituir las grasas saturadas, es más acusado con las grasas poliinsaturadas n-6 que las monoinsaturadas.

Se deben restringir las fuentes principales de ácidos grasos saturados, que son las grasas lácteas (mantequilla), la manteca (cerdo), el sebo de vacuno y los aceites de palma, palmiste y coco.

Los ácidos grasos poliinsaturados están en los aceites de colza, de maíz, de soja, de cacahuete, de cártamo y de girasol y en las nueces.

Las variedades ricas en ácido oleico de los aceites de cártamo y de girasol, el aceite de oliva, los aguacates y los frutos secos (almendras, anacardos, avellanas, pistachos y pacanas) tienen principalmente ácidos grasos monoinsaturados y escasa cantidad de ácidos grasos saturados.

Las dietas ricas en carbohidratos que incluyen cereales integrales y fibra vegetal se asocian con menores tasas de ECV, mientras que los cereales descascarrillados y los azúcares aumentan la incidencia<sup>68</sup>.

Se deben evitar el consumo de ácidos grasos trans que aumenta el riesgo de enfermedad coronaria<sup>69-70</sup>.

En la dieta mediterránea predominan las grasas insaturadas, reduciendo la incidencia de ECV<sup>71</sup>.

- Respecto al ejercicio físico interviene en la modificación de los FRCV.

Ya el estudio Framingham demostró que la morbimortalidad era inversamente proporcional al nivel de actividad física.

El ejercicio físico es una variable independiente de la presión arterial, el tabaquismo y el colesterol.

Un estudio demostró que existe una reducción del 64% en el infarto de miocardio en las personas que mantienen un nivel de actividad física superior a 2.000 Kcal/semana<sup>72</sup>.

Otros efectos favorables son

- la contribución al mantenimiento del peso,
- la disminución del consumo de cigarrillos,
- promueve la pérdida de lipoproteínas de muy baja intensidad (VLDL) y el resto de partículas LDL se transforman en colesterol HDL,
- la reducción de la presión arterial sistólica
- la mejora del metabolismo de los hidratos de carbono.

Las recomendaciones de ejercicio realizadas por la American Heart Association para adultos de entre 18-65 años de edad, consiste en realizar actividad aeróbica un promedio de 40 minutos al día, de intensidad moderada a alta, 3-4 veces por semana<sup>73</sup>.

Las recomendaciones para personas de mayor edad son similares, pero la intensidad de trabajo aeróbico debe ser más suave, e incrementar las actividades que favorecen la flexibilidad y adaptar los programas a las características individuales, de modo que puedan realizarlos la mayoría de las personas<sup>74</sup>.



- 1- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7\_1
- 2- LiW, Hulsmit RJG, Kenney SP, et al. Broad receptor engagement of an emerging global coronavirus may potentiate its diverse cross-species transmissibility. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(22):E5135-E5143. doi:10.1073/pnas.1802879115
- 3- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507- 513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- 4- Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of influenza: a review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses* 2017;11:372–393.
- 5- Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, Zhu H, Zhao W, Han Y, Qin C. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses* 2019;11: E59.
- 6- Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, Meltzer MI, Shay DK, Cheng P-Y, Bandaranayake D, Breiman RF, Brooks WA, Buchy P, Feikin DR, Fowler KB, Gordon A, Hien NT, Horby P, Huang QS, Katz MA, Krishnan A, Lal R, Montgomery JM, Mølbak K, Pebody R, Presanis AM, Razuri H, Steens A, Tinoco YO, Wallinga J, Yu H, Vong S, Bresee J, Widdowson M-A. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2012;12:687–695.
- 7- Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395(10223):514-523. doi:10.1016/S0140-6736 (20)30154-9
- 8- Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu Rev Virol.* 2016;3 (1):237-261. doi:10.1146/annurev-virology-110615-042301
- 9- Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005;436(7047):112-116. doi: 10.1038/nature03712
- 10- Hamming I, TimensW, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: a first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-637. doi: 10.1002/path.1570
- 11- Su S, Wong G, ShiW, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24(6):490-502. doi:10.1016/ j.tim.2016.03.003
- 12- Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Accessed February 22, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/symptoms.html>
- 13- Zou L, Ruan F, HuangM, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1177-1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737



- 14- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929-936. doi:10.1056/NEJMoa2001191
- 15- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001316
- 16- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- 17- Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020:S2213-2600(20)30079-5. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- 18- Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020:S1473-3099(20)30195-X. doi:10.1016/S1473-3099(20)30195-X
- 19- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020. <https://doi.org/10.1111/all.14238>; PMID: 32077115; epub ahead of press.
- 20- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>; PMID: 32031570; epub ahead of press.
- 21- Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020;368:m606 <https://doi.org/10.1136/bmj.m606>; PMID: 32075786.
- 22- Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(4):335-337. doi:10.1016/S2468-1253(20)30048-0
- 23- Hasan K, Siddiqi, and Mandeep R. Mehra. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *Journal of Heart and Lung Transplantation* [in press] <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
- 24- GuanWJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- 25- Li B, Yang J, Zhao F et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020.
- 26- The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19): China, 2020 [J]. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113-122.
- 27- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020
- 28- Porcheddu R, Serra C, Kelvin D, Kelvin N, Rubino S. Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *J Infect Dev Ctries* 2020;14:125-128
- 29- Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation* 2001;103:1718-1720.
- 30- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020:S0140-6736(20)30566-3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- 31- Tao Guo, Yongzhen Fan, Ming Chen, XiaoyanWu, Lin Zhang, Tao He, HairongWang, JingWan, XinghuanWang, Zhibing Lu. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
- 32- Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>; PMID: 32169400; epub ahead of press.
- 33- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Cardiac injury in patients with corona virus disease 2019. *JAMA Cardiol*. Published online March 25, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
- 34- Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020:S2213-2600(20)30076-X. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
- 35- Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac involvement 1 with coronavirus 2019 (COVID-19) infection. *JAMA Cardiol*. 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096
- 36- Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2020; ehaa190. doi:10.1093/eurheartj/ehaa190
- 37- Chen C, Zhang XR, Ju ZY, He WF. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by corona virus disease 2019 and the corresponding immunotherapies]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2020 [in Chinese]. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501120-20200224-00088>; PMID: 32114747; epub ahead of press.
- 38- Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, et al. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:558-70. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1736644>; PMID: 32172672.
- 39- Hui H, Zhang Y, Yang X, et al. Clinical and radiographic features of cardiac injury in patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *MedRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.24.20027052>; epub ahead of press.
- 40- Stadler K, Ha HR, Cimniale V, et al. Amiodarone alters late endosomes and inhibits SARS coronavirus infection at a postendosomal level. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008;39:142-9. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2007-0217OC>; PMID: 18314540.
- 41- Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang C-C, Newman A, Loehr L, Folsom AR, Elkind MS, Lyles MF, Kronmal RA, Yende S. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA* 2015;313:264.
- 42- Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J, Xu L, Li X, Liu H, Yin P, Li K, Zhao J, Li Y, Wang X, Li Y, Zhang Q, Xu G, Chen H. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci Rep* 2017;7:9110.
- 43- Chatre C, Roubille F, Vernhet H, et al. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. *Drug Saf* 2018;41:919-31. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0689-4>; PMID: 29858838.
- 44- Stephen X Zhang, Yifei Wang, Andreas Rauch, Feng Wei. Unprecedented disruption of lives and work: Health, distress and life satisfaction of working adults in China one month into the COVID-19 outbreak *Psychiatry Research* Volume 288, 2020, 112958
- 45- Nicole K Valtorta, Mona Kanaan, Simon Gilbody, Sara Ronzi, Barbara Hanratty. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies. *Heart* 2016;102:1009-1016. doi:10.1136/heartjnl-2015-308790.
- 46- Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB. Social relationships and mortality risk: a meta-analytic review. *PLoS Med* 2010;7:e1000316.

- 47- House JS, Landis KR, and Umberson D. Social relationships and health. *Science* 241: 540–545, 1988.
- 48- Grant N, Hamer M, Steptoe A. Social isolation and stress-related cardiovascular, lipid, and cortisol responses. *Ann Behav Med* 2009;37:29–37.
- 49- Hawkey LC, Thisted RA, Masi CM, et al. Loneliness predicts increased blood pressure: 5-year cross-lagged analyses in middle-aged and older adults. *Psychol Aging* 2010;25:132–41.
- 50- Hawkey LC, Masi CM, Berry JD, and Cacioppo JT. Loneliness is a unique predictor of age-related differences in systolic blood pressure. *Psychol Aging* 21: 152–164, 2006.
- 51- Cacioppo JT, Hawkey LC, Crawford LE, Ernst JM, Burleson MH, Kowalewski RB, Malarkey WB, Van Cauter E, and Berntson GG. Loneliness and health: potential mechanisms. *Psychosom Med* 64: 407–417, 2002.
- 52- Kaplan JR, Manuck SB, Clarkson TB, Lusso FM, Taub DM, and Miller EW. Social stress and atherosclerosis in normocholesterolemic monkeys. *Science* 220: 733–735, 1983.
- 53- Shively CA, Clarkson TB, and Kaplan JR. Social deprivation and coronary artery atherosclerosis in female cynomolgus monkeys. *Atherosclerosis* 77: 69–76, 1989.
- 54- Bernberg E, Andersson IJ, Gan LM, Naylor AS, Johansson ME, and Bergstrom G. Effects of social isolation and environmental enrichment on atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice. *Stress* 11: 381–389, 2008.
- 55- McCabe PM, Gonzales JA, Zaias J, Szeto A, Kumar M, Herron AJ, and Schneiderman N. Social environment influences the progression of atherosclerosis in the watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Circulation* 105: 354–359, 2002.
- 56- Paredes J, Szeto A, Levine JE, Zaias J, Gonzales JA, Mendez AJ, Llabre MM, Schneiderman N, and McCabe PM. Social experience influences hypothalamic oxytocin in the WHHL rabbit. *Psychoneuroendocrinology* 31: 1062–1075, 2006.
- 57- Nation DA, Gonzales JA, Mendez AJ, Zaias J, Szeto A, Brooks LG, Paredes J, D'Angola A, Schneiderman N, and McCabe PM. The effect of social environment on markers of vascular oxidative stress and inflammation in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Psychosom Med* 70: 269–275, 2008.
- 58- Nation DA, Szeto A, Mendez AJ, Brooks LG, Zaias J, Herderick EE, Gonzales J, Noller CM, Schneiderman N, and McCabe PM. Oxytocin attenuates atherosclerosis and adipose tissue inflammation in socially isolated ApoE<sup>-/-</sup> mice. *Psychosom Med* 72: 376–382, 2010.
- 59- Cacioppo JT, Cacioppo S, Capitanio JP, and Cole SW. The neuroendocrinology of social isolation. *Annu Rev Psychol* 66: 733–767, 2015.
- 60- Gouin JP, Zhou B, and Fitzpatrick S. Social integration prospectively predicts changes in heart rate variability among individuals undergoing migration stress. *Ann Behav Med* 49: 230–238, 2015.
- 61- Siegrist J and Sies H. Disturbed redox homeostasis in oxidative distress: a molecular link from chronic psychosocial work stress to coronary heart disease? *Circ Res* 121: 103–105, 2017.
- 62- de Simone G. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. March 13, 2020. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang) (accessed March 23, 2020).
- 63- HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. Accessed March 19, 2020. [https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM\\_505836\\_HFSAACCAHA-statement-addresses-concerns-reusing-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp](https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM_505836_HFSAACCAHA-statement-addresses-concerns-reusing-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp)
- 64- Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071>; PMID: 32081428; epub ahead of press.
- 65- Arai T, Yasuda Y, Takaya T, et al. ACE inhibitors and reduction of the risk of pneumonia in elderly people. *Am J Hypertens* 2000;13:1050–1. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(00\)00301-0](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(00)00301-0); PMID: 10981561.
- 66- Shinohara, Y, Origasa H. Post-stroke pneumonia prevention by angiotensin-converting enzyme inhibitors: results of a meta-analysis of five studies in Asians. *Adv Ther* 2012;29:900–12. <https://doi.org/10.1007/s12325-012-0049-1>; PMID: 22983755.
- 67- Caldeira D, Alarcão J, Vaz-Carneiro A, Costa J. Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4260. <https://doi.org/10.1136/bmj.e4260>; PMID: 22786934.
- 68- Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010;7:e1000252. Doi:10.1371/journal.pmed.1000252.
- 69- Hooper L, Martin N, Abdelhamed A, Davey Smith G. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD011737. Doi: 10.1002/14651858.CD011737.
- 70- Wang DD, Li Y, Chiuve SE, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med* 2016;176:1134–1145. Doi: 10.1001/jamainternmed.2016.2417.
- 71- Li Y, Hruby A, Bernstein AM, Ley SH, Wangg DD, Chiuve SE, Sampson L, Rexrode KM, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Saturated fats compared with unsaturated fats and sources of carbohydrates in relation to risk of coronary heart disease; a prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1538-1548. doi: 10.1016/j.acc.2015.07.055.
- 72- de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, Cozma AI, Ha V, Kishibe T, Uleryk E, Budyłowski P, Schünemann H, Beyene J, Anand SS. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2015 Aug 11;351:h3978. doi: 10.1136/bmj.h3978.
- 73- Bendsen NT, Christensen R, Bartels EM, Astrup A. Consumption of industrial and ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Nutr*. 2011 Jul;65(7):773-83. doi: 10.1038/ejcn.2011.34.
- 74- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Fitó M, Gea A<sup>1</sup>, Hernán MA<sup>1</sup>, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018 Jun 21;378(25):e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389. Epub 2018 Jun 13.
- 75- Paffenbarger RSJ, Puska, Tuomilehto J. Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni. *Am J Epidemiol* 1978;108:161-175.
- 76- Robert H, Eckel MDF, Joh M, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 11 (3): 1-46.
- 77- Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults: Recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association.

# FICHA TÉCNICA



## ARROX comprimidos recubiertos con película.

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Arrox 5 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 5 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica). Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 57,414 mg de lactosa monohidrato. Arrox 10 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 10 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica). Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 114,828 mg de lactosa monohidrato. Arrox 15 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 15 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica). Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 172,242 mg de lactosa monohidrato. Arrox 20 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 20 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica). Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 229,656 mg de lactosa monohidrato. Arrox 30 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 30 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica). Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 344,484 mg de lactosa monohidrato. Arrox 40 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 40 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica). Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 459,312 mg de lactosa monohidrato.

**FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas. Tratamiento de la hipercolesterolemia.** Adultos, adolescentes y niños de edad igual o mayor de 6 años de hipercolesterolemia primaria (tipo Ila incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta (tipo IIB) como medida complementaria a la dieta cuando la respuesta obtenida con la dieta y otros tratamientos no farmacológicos (p. ej., ejercicio, pérdida de peso) no ha sido adecuada. Adultos, adolescentes y niños de edad igual o mayor de 6 años de hipercolesterolemia familiar homocigótica en tratamiento combinado con dieta y otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aferéesis de las LDL) o si dichos tratamientos no son apropiados. **Prevención de Eventos Cardiovasculares.** Prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo. **Posología y forma de administración.** Rosuvastatina se puede tomar en cualquier momento del día, con o sin comida. **Tratamiento de la hipercolesterolemia.** La dosis inicial recomendada es 5 o 10 mg vía oral, una vez al día tanto en pacientes que no hayan recibido estatinas como en pacientes que hayan sido tratados previamente con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Si fuera necesario, tras 4 semanas puede aumentarse la dosis hasta el siguiente nivel de dosis. Debido al aumento de notificaciones de reacciones adversas con la dosis de 40 mg en comparación con las dosis menores, solamente se considerará un ajuste final a la dosis máxima de 40 mg en pacientes con hipercolesterolemia severa con alto riesgo cardiovascular (especialmente pacientes con hipercolesterolemia familiar) que no alcancen sus objetivos de tratamiento con 20 mg, y en los que se llevará a cabo un seguimiento rutinario. Se recomienda iniciar la dosis de 30 mg o 40 mg bajo la supervisión de un especialista. **Prevención de Eventos Cardiovasculares.** En el estudio sobre reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, la dosis utilizada fue de 20 mg al día. **Población pediátrica.** Su uso en población pediátrica se debe llevar a cabo por especialistas. **Uso en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad. (en el estudio < IIV de Tanner).** Hipercolesterolemia familiar heterocigótica. La dosis de inicio recomendada para niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, es de 5 mg diarios. En niños de 6 a 9 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-10 mg vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 10 mg en esta población. En niños de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis habitual es de 5-20 mg vía oral una vez al día. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 20 mg en esta población. **Hipercolesterolemia familiar homocigota.** En niños de 6 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar homocigótica, la dosis máxima recomendada es de 20 mg una vez al día. Se recomienda una dosis inicial de 5 a 10 mg una vez al día dependiendo de la edad, peso y tratamiento previo con estatinas. La titulación hasta la dosis máxima de 20 mg una vez al día se debe llevar a cabo dependiendo de la respuesta individual y la tolerabilidad de los pacientes pediátricos. Existe experiencia limitada con dosis distintas a 20 mg en esta población. Los comprimidos de 30 mg y 40 mg no son adecuados para el uso en población pediátrica. **Niños menores de 6 años de edad.** No se ha estudiado la seguridad y eficacia en el uso en niños menores de 6 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda administrar rosuvastatina en niños menores de 6 años de edad. **Uso en ancianos.** En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg. No es necesario ningún otro ajuste de la dosis en relación a la edad. **Uso en pacientes con insuficiencia renal.** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal moderada (Clcr < 60 ml/min) la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. Las dosis de 30 mg y 40 mg están contraindicadas en pacientes con insuficiencia renal moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave el uso de rosuvastatina está contraindicado a cualquier dosis. **Uso en pacientes con insuficiencia hepática.** No hubo aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina en pacientes con puntuaciones de 7 o menos en la escala de Child-Pugh. Sin embargo, si se ha observado un aumento de la exposición sistémica en pacientes con puntuación de 8 y 9 en la escala de Child-Pugh. En estos pacientes debe considerarse la realización de una evaluación de la función renal. No existe experiencia en sujetos con valores de Child-Pugh superiores a 9. Rosuvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa. **Raza.** Se ha observado una exposición sistémica aumentada en pacientes de origen asiático. En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. Las dosis de 30 mg y 40 mg están contraindicadas en estos pacientes. **Polimorfismos genéticos.** Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden provocar una exposición aumentada a la rosuvastatina. En los pacientes que se sabe que presentan estos tipos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor de rosuvastatina. **Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía.** En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg. Las dosis de 30 mg y 40 mg están contraindicadas en algunos de estos pacientes. **Tratamiento concomitante.** La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluida rabdomiólisis) es mayor cuando rosuvastatina se administra de forma concomitante con algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, como combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir. Siempre que sea posible, debe considerarse una medicación alternativa, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con rosuvastatina. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con rosuvastatina, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de rosuvastatina. **Contraindicaciones.** Arrox está contraindicado: en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes; en pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN); en pacientes con insuficiencia renal grave (Clcr < 30 ml/min); en pacientes con miopatía; en pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina; durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados. Las dosis de 30 mg y 40 mg están contraindicadas en pacientes con factores de predisposición a la miopatía/rabdomiólisis. Dichos factores incluyen: insuficiencia renal moderada (Clcr < 60 ml/min), hipotiroidismo, historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias, historial previo de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato, alcoholismo, situaciones en las que puedan darse aumentos de los niveles plasmáticos, pacientes de origen asiático, uso concomitante de fibratos. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Efectos renales. Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de rosuvastatina, en particular 40 mg, en los que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva. La frecuencia de notificación de acontecimientos renales graves en el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. Debe considerarse realizar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que estén siendo tratados con dosis de 40 mg. **Efectos musculoesqueléticos.** En pacientes tratados con rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej., mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se han registrado casos muy raros de rabdomiólisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede descartar una interacción farmacodinámica y se debe tener cuidado con el uso concomitante. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis asociada a rosuvastatina durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. **Medida de la Creatinina sérica.** Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (> 5 x LSN) se deberá realizar de nuevo el ensayo al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo ensayo confirma los valores iniciales de CK > 5 x LSN, no se deberá iniciar el tratamiento. **Antes de iniciar el tratamiento.** Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (> 5 x LSN) no se deberá iniciar el tratamiento. **Durante el tratamiento.** Debe pedirse a los pacientes que comuniquen

inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados (> 5 x LSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son ≤ 5 x LSN), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el re-establecimiento del tratamiento con rosuvastatina o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada. Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomedida (NMIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La NMIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas. Se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibrílico incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de rosuvastatina y gemfibrozilo. Las dosis de 30 mg y 40 mg están contraindicadas con el uso concomitante de un fibrato. Rosuvastatina no se puede administrar de forma concomitante con formulaciones de ácido fusídico o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas en combinación. En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fusídico sistémico, la necesidad de una administración de forma conjunta de Arox y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica. No debe emplearse rosuvastatina en pacientes con trastornos agudos graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos graves o convulsiones no controladas). **Efectos hepáticos.** Rosuvastatina debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática. Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y 3 meses después de iniciado el tratamiento con rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con rosuvastatina o reducirse la dosis. La frecuencia de notificaciones de acontecimientos hepáticos graves durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina. **Inhibidores de la proteasa.** Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso de rosuvastatina en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a no ser que se ajuste la dosis de rosuvastatina. **Intolerancia a lactosa.** Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **Enfermedad pulmonar intersticial.** Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo. Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas. **Diabetes Mellitus.** Algunas evidencias sugieren que las estatinas como dase, elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual un cuidado convencional de la diabetes es apropiado. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínica y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales. **Población pediátrica.** En un estudio de 2 años de duración, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni madurez sexual. En un ensayo clínico de niños y adolescentes a los que se les administró rosuvastatina durante 52 semanas, se observó un incremento de CK > 10 x LSN y aumento de los síntomas musculares tras el ejercicio o actividad física. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la rosuvastatina. **Inhibidores de proteínas transportadoras:** La administración concomitante de rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía. **Ciclosporina:** durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos. Rosuvastatina está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina. La administración concomitante de rosuvastatina y ciclosporina no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina. **Inhibidores de la proteasa:** el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina. Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina. **Gembrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol:** la administración concomitante de rosuvastatina y gembrozilo duplicó la C<sub>max</sub> y el AUC de la rosuvastatina. De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, si podría darse una interacción farmacodinámica. El gembrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes de niacina, aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. Las dosis de 30 mg y 40 mg están contraindicadas con el uso concomitante con fibratos. Estos pacientes deberán iniciar también el tratamiento con una dosis de 5 mg. **Ezetimiba:** el uso concomitante de 10 mg de rosuvastatina con 10 mg de ezetimiba provocó un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolemicos. Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre rosuvastatina y ezetimiba. **Antibióticos:** la administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio, originó una disminución de la concentración plasmática de la rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de rosuvastatina. **Eritromicina:** el uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC y una disminución del 30% de la C<sub>max</sub> de la rosuvastatina. **Enzimas del citocromo P450:** Rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre la rosuvastatina y el flucanazol ni el ketocanazol. **Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina:** Cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis de rosuvastatina. **Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la exposición a la rosuvastatina.** Posología del medicamento con el que interacciona/ Posología de la rosuvastatina/ Variaciones del AUC de rosuvastatina. **Ciclosporina:** de 75 mg a 200 mg 2 veces al día, 6 meses/ 10 mg 1 vez al día, 10 días/ ↑ 7,1 veces. **Regorafenib:** 160 mg, 1 vez al día, 14 días/5 mg, dosis única/ ↑ 3,8 veces. **Atazanavir:** 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días/10 mg, dosis única/ ↑ 3,1 veces. **Simeprevir:** 150 mg 1 vez al día, 7 días/10 mg, dosis única/ ↑ 2,8 veces. **Velpatasvir:** 100 mg, 1 vez al día/10 mg, dosis única/ ↑ 2,7 veces. **Ombitasvir:** 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg una vez al día/dasubuvir 200 mg 2 veces al día, 14 días/5 mg, dosis única/ ↑ 2,6 veces. **Grazoprevir:** 200 mg/elbasvir 50 mg una vez al día, 11 día/10 mg, dosis única/ ↑ 2,3 veces. **Glecaprevir:** 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días/5 mg, dosis única/ ↑ 2,2 veces. **Lopinavir:** 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 17 días/20 mg 1 vez al día, 7 días/ ↑ 1,2 veces. **Clotidogrel:** 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas/20 mg, dosis única/ ↑ 2 veces. **Gembrozilo:** 600 mg 2 veces al día, 7 días/80 mg, dosis única/ ↑ 1,9 veces. **Eltrombopag:** 75 mg 1 vez al día, 5 días/10 mg, dosis única/ ↑ 1,6 veces. **Darunavir:** 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días/10 mg 1 vez al día, 7 días/ ↑ 1,5 veces. **Tipranavir:** 500 mg/ritonavir 200 mg 2 veces al día, 11 días/10 mg, dosis única/ ↑ 1,4 veces. **Dronedronara:** 400 mg 2 veces al día/Di no disponible/ ↑ 1,4 veces. **Itracanzol:** 200 mg 1 vez al día, 5 días/10 mg, dosis única/ ↑ 1,4 veces. **Ezetimiba:** 10 mg 1 vez al día, 14 días/10 mg 1 vez al día, 14 días/ ↑ 1,2 veces. **Fosamprenavir:** 700 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 8 días/10 mg, dosis única/ ↔. **Aleligtazar:** 0,3 mg, 7 días/40mg, 7 días/ ↔. **Silimarina:** 140 mg tres veces al día, 5 días/10 mg, dosis única/ ↔. **Fenofibrato:** 67 mg tres veces al día, 7 días/10 mg, 7 días/ ↔. **Rifampicina:** 450 mg 1 vez al día, 7 días/20 mg, dosis única/ ↔. **Ketocanzol:** 200 mg 2 veces al día, 7 días/80 mg, dosis única/ ↔. **Flucanzol:** 200 mg 1 vez al día, 11 días/80 mg, dosis única/ ↔. **Eritromicina:** 500 mg 4 veces al día, 7 días/80 mg, dosis única/ ↓ 20%. **Baicalina:** 50 mg 3 veces al día, 14 días/20 mg, dosis única/ ↓ 47%. **Efectos de rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente.** **Antagonistas de la vitamina K:** La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR. **Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS):** la administración conjunta de rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilettradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de rosuvastatina y THS y, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada. **Otros medicamentos:** **Digoxina:** De acuerdo a los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes con la digoxina. **Ácido fusídico:** No se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de rosuvastatina se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fusídico. **Población pediátrica:** solo se han realizado estudios de interacción en adultos. Se desconoce la magnitud de la interacción en la población pediátrica. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** Rosuvastatina está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente. La rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No existen datos respecto a la excreción en la leche humana. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No es probable que rosuvastatina afecte

esta capacidad. Cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento. **Reacciones adversas.** Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas. Basándose en los datos de los estudios clínicos y en la amplia experiencia tras la comercialización, el perfil de reacciones adversas de la rosuvastatina clasificadas en función de su frecuencia según la convención: 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 puede estimarse a partir de los datos disponibles) es: **Trastornos de la sangre y el sistema linfático.** Raras: Trombocitopenia. **Trastornos del sistema inmunológico.** Raras: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema. **Trastornos endocrinos.** Frecuentes: Diabetes mellitus. **Trastornos psiquiátricos.** Frecuencia no conocida: Depresión. **Trastornos del sistema nervioso.** Frecuentes: Cefalea, Mareos. Muy raras: Polineuropatía, Pérdida de memoria. Frecuencia no conocida: Neuropatía periférica, Alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas). **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.** Frecuencia conocida: Tos, Disnea. **Trastornos gastrointestinales.** Frecuentes: Estreñimiento, Náuseas, Dolor abdominal. Raras: Pancreatitis. Frecuencia no conocida: Diarrea. **Trastornos hepatobiliares.** Raras: Aumento de las transaminasas hepáticas. Muy raras: Ictericia, Hepatitis. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Poco frecuentes: Prurito, Exantema, Urticaria. Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens-Johnson. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.** Frecuentes: Mialgia. Raras: Miopatía (incluida miositis), Rabdomiólisis, Síndrome tipo lupus, Rótura muscular. Muy raras: Artralgia. Frecuencia no conocida: Alteraciones en los tendones, a veces agravadas con rótura Miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario. **Trastornos renales y urinarios.** Muy raras: Hematuria. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama.** Muy raras: Ginecomastia. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Frecuentes: Astenia. Frecuencia no conocida: Edema. Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dosis-dependiente. **Efectos renales:** se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. La revisión de los datos de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización hasta la fecha no ha identificado una relación causal entre proteinuria y enfermedad renal aguda o progresiva. Se ha observado hematuria en pacientes tratados con rosuvastatina y los datos clínicos muestran que la frecuencia de aparición es baja. **Efectos sobre el músculo esquelético:** se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin fallo renal agudo con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis de rosuvastatina y especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados ( $> 5$  x LSN), se deberá interrumpir el tratamiento. **Efectos hepáticos:** como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado un incremento dosis-dependiente de las transaminasas en un reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios. Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas: Disfunción sexual. Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo. **Población pediátrica:** En un ensayo clínico de 52 semanas de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de creatinina cinasa  $> 10$  x LSN y aumento de los síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos de seguridad observados en los ensayos clínicos en adultos. En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** 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: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis.** No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis. Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte, según sea necesario. Deben monitorizarse la función hepática y los niveles de CK. No es probable que la hemodíalisis proporcione algún beneficio. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes. Núcleo del comprimido.** Lactosa monohidrata, Celulosa microcristalina, Óxido de magnesio pesado, Crospovidona, Estearato de calcio. **Recubrimiento del comprimido.** Hipromelosa, Triacetato de glicerol, Dióxido de titanio (E171). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Blisteres de Poliamida/Aluminio/PVC/Aluminio. Tamaños de envase: 5 mg: 28 comprimidos. 10 mg: 28 comprimidos. 15 mg: 28 comprimidos. 20 mg: 28 comprimidos. 30 mg: 28 comprimidos. 40 mg: 28 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Laboratorios Alter, S.A. /C/ Mateo Inurria 30-28036 Madrid (España). **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Tratamiento de larga duración. Con Visado de Inspección. **PRESENTACIONES Y PVP:** Arrox 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG; envase con 28 comprimidos (PVP IVA: 5,25 €). Arrox 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG; envase con 28 comprimidos (PVP IVA: 10,49 €). Arrox 15 mg comprimidos recubiertos con película; envase con 28 comprimidos (PVP IVA: 15,74 €). Arrox 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG; envase con 28 comprimidos (PVP IVA: 20,98 €). 30 mg comprimidos recubiertos con película; envase con 28 comprimidos (PVP IVA: 31,52 €). Para más información, consulte la ficha técnica completa o al Departamento Médico de Laboratorios Alter, S.A. Tfno. 91 359 20 00. Mayo 2019 (V04). La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>.

**AZIBE 10 mg comprimidos EFG**  
**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene 10 mg de ezetimiba. **Excipiente con efecto conocido.** Cada comprimido contiene 57 mg de lactosa monohidrata. **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** **Hipercolesterolemia primaria.** Ezetimiba, administrada concomitantemente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina), está indicada como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar), que no están controlados adecuadamente con una estatina sola. Ezetimiba en monoterapia está indicada como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) en los que una estatina se considera inadecuada o no se tolera. **Prevención de acontecimientos cardiovasculares.** Ezetimiba está indicada para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria (CC) y antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA) cuando se añade a un tratamiento en curso con estatina o cuando se inicia un tratamiento junto con una estatina. **Hipercolesterolemia familiar homocigótica (FHhO).** Ezetimiba, administrada concomitantemente con una estatina, está indicada como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con FHhO. Los pacientes podrán recibir también otros tratamientos complementarios (por ejemplo, aferesis de las LDL). **Posología y forma de administración.** **Posología.** El paciente deberá seguir una dieta hipolipémica adecuada. La vía de administración es oral. La dosis recomendada es un comprimido de 10 mg al día. Ezetimiba puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos. *Uso en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA.* Ezetimiba 10 mg puede administrarse con una estatina que tenga un beneficio cardiovascular demostrado. *Administración con sequestrantes de ácidos biliares.* Ezetimiba deberá tomarse al menos 2 horas antes o 4 horas después de la administración de un sequestrante de ácidos biliares. *Pacientes de edad avanzada.* No se precisa el ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. *Población pediátrica.* El inicio del tratamiento debe realizarse bajo la supervisión de un especialista. Niños y adolescentes de 6 años o mayores: No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba en niños de 6 a 17 años. Cuando ezetimiba se adminstra junto con una estatina en niños, deben consultarse las instrucciones posológicas de la estatina. Niños menores de 6 años: No se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba en niños menores de 6 años. No se dispone de datos. *Pacientes con deterioro hepático.* No es necesario ajustar la dosis de ezetimiba en pacientes con deterioro hepático leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con ezetimiba en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child-Pugh  $> 9$ ). *Pacientes con alteración renal.* No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración renal. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. La administración de ezetimiba junto con una estatina está contraindicada durante el embarazo y la lactancia. La administración de ezetimiba junto con una estatina está contraindicada en pacientes con hepatopatía activa o elevaciones persistentes y de origen desconocido de las transaminasas séricas. **Advertencias y precauciones especiales de empleo. Enzimas hepáticas.** En ensayos clínicos controlados en los que se administró ezetimiba junto a una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas ( $\geq 3$  x límite superior normal [LSN]). Cuando se administre ezetimiba junto a una estatina, deben realizarse pruebas de función hepática al inicio del tratamiento y seguir las recomendaciones de la estatina a este respecto. En el estudio IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*), la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas ( $\geq 3$  x LSN) fue del 2,5% para ezetimiba/simvastatina y del 2,3% para simvastatina. En un ensayo clínico controlado en el que más de 9.000 pacientes con enfermedad renal crónica fueron aleatorizados para recibir ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 20 mg al día (n = 4.650) o placebo (n = 4.620) (mediana de seguimiento de 4,9 años), la incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas ( $> 3$  x LSN) fue del 0,7% para ezetimiba en combinación con simvastatina y del 0,6% para placebo. **Sistema musculoesquelético.** En la experiencia post-comercialización con ezetimiba, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiólisis tomaban una estatina concomitantemente con ezetimiba. Sin embargo, se han comunicado muy raramente casos de rabdomiólisis con ezetimiba en monoterapia y muy raramente con la adición de ezetimiba a otros fármacos que aumentan el riesgo de rabdomiólisis. Si se sospecha miopatía en base a los síntomas musculares o si se confirma por un nivel de la creatinina fosfoquinasa (CPK)  $> 10$  veces el límite superior normal, ezetimiba, cualquier estatina y cualquiera de estos otros fármacos que el paciente esté tomando concomitantemente deben interrumpirse inmediatamente. Todos los pacientes que empiecen el tratamiento con ezetimiba deben ser advertidos del riesgo de miopatía y que deben informar rápidamente si aparece dolor, sensibilidad a la presión o debilidad muscular sin causa aparente. En el estudio IMPROVE-IT, la incidencia de miopatía fue del 0,2% para ezetimiba/simvastatina y del 0,1% para simvastatina. La miopatía se definió como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CPK  $\geq 10$  x LSN o dos valores consecutivos de CPK  $\geq 5$  y  $< 10$  x LSN. La incidencia de rabdomiólisis fue del 0,1% para ezetimiba/simvastatina y del 0,2% para simvastatina, definiéndose rabdomiólisis como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CPK  $\geq 10$  x LSN con lesión renal probada, dos valores consecutivos de CPK  $\geq 5$  x LSN y  $< 10$  x LSN con lesión renal probada o CPK  $\geq 10.000$  UI/l sin que se encuentre lesión renal. En un ensayo clínico controlado en el que más de 9.000 pacientes con

enfermedad renal crónica fueron aleatorizados para recibir ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 20 mg al día (n = 4.650) o placebo (n = 4.620) (mediana de seguimiento de 4,9 años), la incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue del 0,2% para ezetimiba en combinación con simvastatina y del 0,1% para placebo. **Pacientes con deterioro hepático.** Dado que no se conocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimiba en los pacientes con deterioro hepático moderado o grave, no se recomienda la administración de ezetimiba. **Población pediátrica.** En un ensayo clínico controlado con placebo de 12 semanas se han evaluado la eficacia y seguridad de ezetimiba en pacientes entre 6 y 10 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia no familiar. En este grupo de edad, no se han estudiado los efectos de ezetimiba en periodos de tratamiento superiores a 12 semanas. No se ha estudiado ezetimiba en pacientes menores de 6 años de edad. La eficacia y seguridad de ezetimiba, administrada junto con simvastatina en pacientes entre 10 y 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota, han sido evaluadas en un ensayo clínico controlado en chicos adolescentes (escala de Tanner II o superior) y chicas con al menos un año transcurrido desde su primera menstruación. En este estudio controlado y limitado, generalmente no hubo ningún efecto detectable sobre el crecimiento o la maduración sexual en los chicos y chicas adolescentes y ningún efecto en la duración del ciclo menstrual en las chicas. Sin embargo, no se ha estudiado el efecto de ezetimiba sobre el crecimiento y la maduración sexual en periodos de tratamiento superiores a 33 semanas. No se ha estudiado la eficacia y seguridad de la administración de ezetimiba junto con dosis de simvastatina superiores a 40 mg al día en pacientes pediátricos entre 10 y 17 años de edad. No se ha estudiado la eficacia y seguridad de la administración de ezetimiba junto con simvastatina en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad. No se ha estudiado la eficacia a largo plazo de la terapia con ezetimiba en pacientes menores de 17 años de edad para reducir la morbilidad y mortalidad en la edad adulta. **Fibratos.** No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ezetimiba cuando se administra junto con fibratos. Si se sospecha colestiliasis en un paciente que está recibiendo ezetimiba y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse. **Ciclosporina.** Se debe tener precaución cuando se inicia el tratamiento con ezetimiba en pacientes que reciben ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben vigilarse en pacientes que estén recibiendo ezetimiba y ciclosporina. **Anticoagulantes.** Si se añade ezetimiba a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluidinona, el cociente internacional normalizado (INR) debe vigilarse adecuadamente. **Excipientes.** Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** En los estudios preclínicos se ha demostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de fármacos del sistema del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes entre ezetimiba y fármacos metabolizados por las isoenzimas 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 del citocromo P450 o por la N-acetiltransferasa. En estudios de interacción clínica, ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfan, digoxina, anticonceptivos orales (etilnildíacetil y levonorgestrel), glicipizida, tolbutamida o midazolam en su administración concomitante. Cimetidina no afectó la biodisponibilidad de ezetimiba cuando se administraron concomitantemente. **Antiácidos.** La administración simultánea de antiácidos redujo la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo efecto sobre su biodisponibilidad. Esta reducción de la tasa de absorción no se consideró clínicamente relevante. **Colestiramina.** La administración simultánea de colestiramina redujo el valor medio del área bajo la curva (AUC) de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) aproximadamente un 55%. Es posible que el incremento en la reducción de C-LDL que se produciría al añadir ezetimiba a colestiramina, disminuya como consecuencia de esta interacción. **Fibratos.** En pacientes que están recibiendo fenofibrato y ezetimiba, los médicos deben conocer el posible riesgo de colestiliasis y enfermedad de la vesícula biliar. Si se sospecha colestiliasis en un paciente que está recibiendo ezetimiba y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse. La administración concomitante con fenofibrato o genfibrozil aumenta ligeramente la concentración total de ezetimiba (aproximadamente 1,5 y 1,7 veces respectivamente). No se ha estudiado la coadministración de ezetimiba con otros fibratos. Los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol a la bilis y producir colestiliasis. En estudios en animales, algunas veces ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar pero no en todas las especies. No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de ezetimiba. **Estatinas.** No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes cuando ezetimiba se administró junto con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina. **Ciclosporina.** La administración de una dosis única de 10 mg de ezetimiba a ocho pacientes sometidos a un trasplante renal con aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min y en tratamiento estable con ciclosporina, produjo un aumento de 3,4 veces del AUC media para ezetimiba total en comparación con una población control sana, de otro estudio (n = 17) que estaba recibiendo únicamente ezetimiba. En un estudio diferente, se encontró en un paciente con trasplante renal y alteración renal grave que recibía ciclosporina y otros medicamentos, una exposición a ezetimiba total 12 veces superior a la encontrada en sujetos control que estaban recibiendo únicamente ezetimiba. En un estudio cruzado de 2 periodos en doce sujetos sanos, se observó un aumento medio del 15% en el AUC de ciclosporina, en comparación con los resultados obtenidos tras la administración de una dosis de 100 mg de ciclosporina sola. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con ezetimiba en pacientes que reciben ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben vigilarse en pacientes que estén recibiendo ezetimiba y ciclosporina. **Anticoagulantes.** La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio en doce varones adultos sanos. Sin embargo, se han recibido notificaciones después de la comercialización de aumento del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaron ezetimiba con warfarina o fluidinona. Si se añade ezetimiba a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluidinona, el INR debe ser vigilado apropiadamente. **Población pediátrica.** Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** Ezetimiba administrada junto con una estatina está contraindicada durante el embarazo y la lactancia. **Embarazo.** Sólo se debe administrar ezetimiba a mujeres embarazadas si es claramente necesario. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba durante el embarazo. Los estudios en animales sobre el uso de ezetimiba en monoterapia no han demostrado efectos lesivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el nacimiento o el desarrollo posnatal. **Lactancia.** No se debe utilizar ezetimiba durante la lactancia. Los estudios en ratas han demostrado que ezetimiba se excreta en la leche materna. Se desconoce si ezetimiba se elimina en la leche materna. **Fertilidad.** No hay ensayos clínicos disponibles sobre los efectos de ezetimiba sobre la fertilidad en humanos. Ezetimiba no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho y hembra. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, al conducir vehículos o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han comunicado casos de mareo. **Reacciones adversas.** En ensayos clínicos de hasta 112 semanas de duración, las reacciones adversas fueron por lo general leves y pasajeras. La incidencia global de reacciones adversas fue similar entre ezetimiba y placebo. Del mismo modo, la tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue también comparable entre ezetimiba y placebo. **Ezetimiba administrada en monoterapia o coadministrada con una estatina:** Se observaron las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con ezetimiba (n = 2.396) con una incidencia superior a placebo (n = 1.159) o en pacientes tratados con ezetimiba coadministrada con una estatina (n = 11.308) con una incidencia superior a los tratados con una estatina sola (n = 9.361). Las reacciones adversas post-comercialización procedían de notificaciones de ezetimiba administrada sola o con una estatina. Se definen las frecuencias como: 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 ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). (Clasificación órgano sistema/ Reacciones adversas / Frecuencia. **Monoterapia con ezetimiba:** Exploraciones complementarias/aumento de la ALT y/o AST; aumento de la CPK en sangre; aumento de la gamma-glutamilttransferasa; análisis de función hepática anormal/Poco frecuente. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos/tos/Poco frecuente.** Trastornos gastrointestinales/dolor abdominal; diarrea; flatulencia/Frecuente. **dispepsia;** reflujo gastroesofágico; náusea/Poco frecuente. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo/artralgia;** espasmos musculares; cervicalgia/Poco frecuente. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición/apetito disminuido/Poco frecuente.** Trastornos vasculares/acaloramiento; hipertensión/Poco frecuente. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración/fatiga/Frecuente.** dolor torácico, dolor/Poco frecuente. **Reacciones adversas adicionales con ezetimiba coadministrada con una estatina:** Exploraciones complementarias/aumento de la ALT y/o AST/Frecuente. **Trastornos del sistema nervioso/cefalea/Frecuente.** Parestesia/Poco frecuente. **Trastornos gastrointestinales/boca seca;** gastritis/Poco frecuente. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo/prurito;** erupción; urticaria/Poco frecuente. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo/mialgia/Frecuente.** Dolor de espalda; pérdida de fuerza muscular; dolor en una extremidad/Poco frecuente. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración/astenia;** edema periférico/Poco frecuente. **Experiencia post-comercialización (con o sin una estatina):** Trastornos de la sangre y del sistema linfático/trombocitopenia/No conocida. **Trastornos del sistema nervioso/mareo;** parestesia/No conocida. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos/disnea/No conocida.** **Trastornos gastrointestinales/pancreatitis;** estreñimiento/No conocida. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo/eritema multiforme/No conocida.** **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo/mialgia;** miopatía/rabdomiólisis/No conocida. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración/astenia/No conocida.** **Trastornos del sistema inmunológico/hipersensibilidad,** incluyendo erupción, urticaria, anafilaxia y angioedema/No conocida. **Trastornos hepatobiliares/hepatitis;** colestiliasis; colelitiasis/No conocida. **Trastornos psiquiátricos/depresión/No conocida.** Ezetimiba coadministrada con fenofibrato. **Trastornos gastrointestinales/ dolor abdominal (frecuente).** En un estudio multicéntrico, controlado con placebo y doble ciego en pacientes con hiperlipidemia mixta, 625 pacientes fueron tratados durante 12 semanas y 576 durante 1 año. En este estudio, 172 pacientes tratados con ezetimiba y fenofibrato completaron las 12 semanas de tratamiento y 230 pacientes tratados con ezetimiba y fenofibrato (incluyendo 109 que recibieron ezetimiba sola durante las primeras 12 semanas) completaron 1 año de tratamiento. Este estudio no fue diseñado para comparar grupos de tratamiento por acontecimientos poco frecuentes. Las tasas de incidencia (C 95%) para elevaciones clínicamente importantes ( $> 3$  x LSN, consecutivas) en las transaminasas séricas fueron 4,5% (1,9; 8,8) y 2,7% (1,2; 5,4) para fenofibrato en monoterapia y ezetimiba administrada concomitantemente con fenofibrato, respectivamente, ajustadas por exposición al tratamiento. Las tasas de incidencias correspondientes a colestiectomía fueron 0,6% (0,0; 3,1) y 1,7% (0,6; 4,0) para fenofibrato en monoterapia y ezetimiba administrada concomitantemente con fenofibrato, respectivamente. **Pacientes pediátricos (entre 6 y 17 años de edad).** En un estudio incluyendo pacientes pediátricos (de 6 a 10 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia no familiar (n = 138), se observaron elevaciones de ALT y/o AST ( $\geq 3$  x LSN, consecutivas) en el 1,1% (1 paciente) de los pacientes tratados con ezetimiba en comparación con el 0% en el grupo placebo. No hubo elevaciones de la CPK ( $\geq 10$  x LSN). No se notificaron casos de miopatía. En un estudio distinto realizado en pacientes adolescentes (entre 10 y 17 años edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (n = 248), se observaron elevaciones de la ALT y/o AST ( $\geq 3$  x LSN, consecutivas) en el 3%

(4 pacientes) en el grupo que tomaba ezetimiba/simvastatina en comparación con el 2% (2 pacientes) en el grupo que tomaba simvastatina sola; estas cifras fueron respectivamente 2% (2 pacientes) y 0% para la elevación de la CPK ( $\geq$  10 x LSN). No se notificaron casos de miopatía. Estos estudios no eran adecuados para la comparación de reacciones adversas raras. Pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA. En el estudio IMPROVE-IT, los perfiles de seguridad fueron similares durante una mediana de seguimiento de 6,0 años. La tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue del 10,6% en los pacientes tratados con ezetimiba/simvastatina y del 10,1% en los pacientes tratados con simvastatina. La incidencia de miopatía fue del 0,2% con ezetimiba/simvastatina y del 0,1% con simvastatina, definiéndose miopatía como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CPK  $\geq$  10 x LSN o dos valores consecutivos de CPK  $\geq$  5 y < 10 x LSN. La incidencia de rhabdólisis fue del 0,1% con ezetimiba/simvastatina y del 0,2% con simvastatina, definiéndose rhabdólisis como debilidad o dolor muscular sin causa aparente con una concentración sérica de CPK  $\geq$  10 x LSN con lesión renal probada, dos valores consecutivos de CPK  $\geq$  5 x LSN y < 10 x LSN con lesión renal probada o una CPK  $\geq$  10.000 UI/l sin que se encuentre lesión renal. La incidencia de elevaciones consecutivas de las transaminasas ( $\geq$  3 x LSN) fue del 2,5% con ezetimiba/simvastatina y del 2,3% con simvastatina. Se comunicaron efectos adversos relacionados con la vesícula biliar en el 3,1% de los pacientes tratados con ezetimiba/simvastatina y en el 3,5% de los que recibieron simvastatina. La incidencia de hospitalizaciones por colelitostomía fue del 1,5% en ambos grupos de tratamiento. Durante el estudio se diagnosticaron casos de cáncer (definidos como nuevos casos de cáncer) en el 9,4% frente al 9,5%, respectivamente. Pacientes con Enfermedad Renal Crónica. En el estudio "Study of Heart and Renal Protection" (SHARP), los perfiles de seguridad fueron comparables durante una mediana de seguimiento de 4,9 años. Las tasas de interrupciones del tratamiento debidas a acontecimientos adversos fueron comparables (10,4% en pacientes tratados con ezetimiba en combinación con simvastatina, 9,8% en pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía/rhabdólisis fue del 0,2% en pacientes tratados con ezetimiba en combinación con simvastatina y del 0,1% en pacientes tratados con placebo. Las elevaciones consecutivas de las transaminasas (> 3 x LSN) se produjeron en el 0,7% de los pacientes tratados con ezetimiba en combinación con simvastatina, en comparación con el 0,6% de pacientes tratados con placebo. Valores de laboratorio: En ensayos clínicos controlados en monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente relevantes de transaminasas séricas (ALT y/o AST  $\geq$  3 x LSN, consecutivas) fue similar con ezetimiba (0,5%) y con placebo (0,3%). En ensayos clínicos de coadministración, la incidencia en los pacientes tratados con ezetimiba junto con una estatina fue del 1,3% y del 0,4% en los pacientes tratados con una estatina sola. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no se asociaron a colestasis y revirtieron tras suspender el tratamiento o a pesar de continuar con el mismo. En ensayos clínicos, se comunicaron valores de CPK  $>$  10 x LSN en 4 de 1.674 (0,23%) pacientes a los que se les administró ezetimiba solo frente a 1 de 786 (0,1%) pacientes a los que se le administró placebo y de 1 de 917 (0,1%) pacientes a los que se les administró ezetimiba y una estatina frente a 4 de 929 (0,4%) pacientes a los que se les administró una estatina sola. No hubo exceso de miopatía o rhabdólisis asociado a ezetimiba en comparación con el grupo control correspondiente (placebo o estatina sola). 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: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis.** En ensayos clínicos, la administración de ezetimiba a 15 sujetos sanos a dosis de 50 mg/día durante 14 días, o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante 56 días, fue generalmente bien tolerada. En animales, no se observó toxicidad tras dosis orales únicas de 5.000 mg/kg de ezetimiba en la rata y el ratón y dosis de 3.000 mg/kg en el perro. Se han comunicado unos pocos casos de sobredosis con ezetimiba; la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las experiencias adversas comunicadas no han sido graves. En caso de sobredosis, deberán instaurarse medidas sintomáticas y de apoyo. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Carboximetilalmidón sódico (Tipo A) (de patata), Povidona, Laurilsulfato sódico, Estearato magnésico. **Incompatibilidades.** No procede. **Período de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Blisteres de PVC/PCTFE (policlorotrifluoroetileno) transparente-Aluminio en envases conteniendo 28 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Laboratorios Alter, S.A.-C/ Mateo Inurria 30- 28036 Madrid (España). **CONDICIONES DE DISPENSACION:** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **PRESENCIAS Y PVP:** Azibe 10 mg comprimidos EFG, 28 comprimidos (PVP IVA: 30,85 €). Para más información, consulte la ficha técnica completa o al Departamento Médico de Laboratorios Alter, S.A. Tfno. 91 359 20 00. 01/2017 (V01).

**THERVAN 10 mg** comprimidos recubiertos con película EFG. **THERVAN 20 mg** comprimidos recubiertos con película EFG. **THERVAN 40 mg** comprimidos recubiertos con película EFG. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica trihidrato). Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica trihidrato). Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica trihidrato). **Excipiente con efecto conocido:** Cada comprimido recubierto con película de Thervan 10 mg contiene 60,74 mg de lactosa monohidrato. Cada comprimido recubierto con película de Thervan 20 mg contiene 121,48 mg de lactosa monohidrato. Cada comprimido recubierto con película de Thervan 40 mg contiene 242,96 mg de lactosa monohidrato. **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. Comprimidos recubiertos, blancos, redondos biconvexos. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** **Hipercolesterolemia.** Thervan está indicado como tratamiento adicional a la dieta en la reducción de niveles elevados de colesterol total (C-total), colesterol LDL (C-LDL), apolipoproteína B y triglicéridos, en adultos, adolescentes y niños a partir de 10 años con hipercolesterolemia primaria incluyendo la hipercolesterolemia familiar (variante heterocigótica) o hiperlipidemia combinada (mixta) (Correspondiente a los tipos IIa y IIb de la clasificación de Fredrickson), cuando la respuesta obtenida con la dieta u otras medidas no farmacológicas ha sido inadecuada. Thervan también está indicado, para reducir el colesterol total y colesterol LDL en adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) o si no se dispone de estos tratamientos. **Prevención de la enfermedad cardiovascular.** Prevención de acontecimientos cardiovasculares en adultos considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo. **Posología y forma de administración.** **Posología.** Antes de tomar Thervan, el paciente debe haber llevado a cabo una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol y debe continuar con ella durante el tratamiento con Thervan. La dosis debe individualizarse de acuerdo con los niveles basales del colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente. La dosis inicial habitual es de 10 mg una vez al día. El ajuste de la dosis se debe hacer a intervalos de 4 o más semanas. La dosis máxima es de 80 mg una vez al día. **Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta).** La mayoría de los pacientes se controlan con Thervan 10 mg administrado una vez al día. La respuesta terapéutica se observa al cabo de 2 semanas y habitualmente se alcanza la máxima respuesta terapéutica a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico. **Hipercolesterolemia familiar heterocigótica.** Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 mg de Thervan al día. Las dosis deben individualizarse y ajustarse cada 4 semanas hasta los 40 mg al día. Posteriormente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg al día o se puede combinar 40 mg de atorvastatina una vez al día con un sequestrante de ácidos biliares. **Hipercolesterolemia familiar homocigótica.** Sólo se dispone de datos limitados. La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 a 80 mg al día. Atorvastatina debe utilizarse en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) en estos pacientes o si no se dispone de estos tratamientos. **Prevención de la enfermedad cardiovascular.** En los estudios en prevención primaria la dosis fue 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis mayores a fin de alcanzar los niveles de colesterol LDL de acuerdo con las guías actuales. **Insuficiencia renal.** No es necesario un ajuste de la dosis. **Insuficiencia hepática.** Thervan se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Thervan está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa. **Edad avanzada.** La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, son similares a las observadas en la población general. **Administración concomitante con otros medicamentos.** En pacientes que tomen los antivirales contra la hepatitis C elbasvir/grazoprevir de forma concomitante con atorvastatina, la dosis de atorvastatina no superará los 20 mg/día. **Población pediátrica.** **Hipercolesterolemia.** El uso en pediatría solo se debe realizar por médicos con experiencia en el tratamiento de la hiperlipidemia pediátrica y los pacientes deben ser re-evaluados de forma periódica para verificar su progreso. La dosis inicial recomendada de atorvastatina, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica a partir de los 10 años, es de 10 mg al día. La dosis se puede aumentar hasta 80 mg al día, de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad. Las dosis se deben individualizar de acuerdo con el objetivo recomendado del tratamiento. Los ajustes de dosis se deben realizar a intervalos de 4 o más semanas. El ajuste de la dosis hasta 80 mg al día está respaldado por los datos de estudios en adultos y por los datos clínicos limitados de estudios en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. Se dispone de datos limitados de seguridad y eficacia en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de entre 6 y 10 años de edad procedentes de estudios abiertos. Atorvastatina no está indicada en el tratamiento de pacientes de menos de 10 años. **Forma de administración.** Thervan se administra por vía oral. La dosis diaria de atorvastatina se toma en una única toma y se puede administrar a cualquier hora con o sin comida. **Contraindicaciones.** Thervan está contraindicado en pacientes: con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes; con enfermedad hepática activa o con elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad; durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no empleen medidas anticonceptivas adecuadas; tratados con los antivirales contra la hepatitis C glecaprevir/pibrentasvir. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Efectos hepáticos.** Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. Se deben realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta anomalía(s) quede(n) resuelta(s). En caso de un aumento persistente de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de Thervan. Thervan debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática. **Prevención del ictus mediante una reducción intensiva de los niveles de colesterol (SPARCL).** En un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria (EC) que habían padecido recientemente un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT), se observó que había

una mayor incidencia de ictus hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento con atorvastatina 80 mg en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. Para pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance beneficio/riesgo de atorvastatina 80 mg es incierto, y se habrá de considerar cuidadosamente el potencial riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento. **Efectos en el músculo esquelético.** Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir miofasciitis, miofasciitis y miopatía que pueden progresar a rhabdólisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatina quinasa (CK) ( $>$  10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemia y mioglobinuria que puede producir insuficiencia renal. Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (NMIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la NMIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina quinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina. **Antes de comenzar el tratamiento.** Atorvastatina se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rhabdólisis. 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 ancianos (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rhabdólisis; Situaciones en las que se puede producir un aumento en los niveles plasmáticos, como interacciones y en poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones genéticas. 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 inicialmente los niveles de CK se encuentran significativamente elevados ( $>$  5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no debe instaurarse. **Determinación de la creatina quinasa.** Los niveles de creatina quinasa (CK) no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CK están significativamente elevados ( $>$  5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados. **Durante el tratamiento.** Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor, calambres o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre y malestar. Si estos síntomas se presentan en pacientes que están en tratamiento con atorvastatina, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles resultan significativamente elevados ( $>$  5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe interrumpir. En los casos en los que los síntomas sean severos y supongan molestias diarias para el paciente, se debe valorar la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CK se encuentren elevados  $\leq$  5 veces el valor máximo de normalidad. Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de atorvastatina o bien la de otra estatina alternativa, a dosis más bajas y bajo estrecha vigilancia del paciente. Debe interrumpirse el tratamiento con atorvastatina, si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK ( $>$  10 veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha rhabdólisis. **Tratamiento concomitante con otros medicamentos.** El riesgo de rhabdólisis 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, daritromicina, delaviridina, estirpentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). El riesgo de miopatía, también puede verse incrementado, por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fibrico, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), eritromicina, niacina, 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. Atorvastatina no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que se considere esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rhabdólisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación. Se debe advertir al paciente que acaba 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 Thervan y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica. **Población pediátrica.** No se ha observado ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso. **Insuficiencia pulmonar intersticial.** Excepcionalmente se han notificado con algunas estatinas casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos de larga duración. Los síntomas pueden incluir disnea, tos improductiva y malestar general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse. **Diabetes Mellitus.** Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L o de 100,8 a 124,2 mg/dL, IMC  $>$  30 kg/m<sup>2</sup>, aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales. **Excipientes.** Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** **Efecto de medicamentos administrados concomitantemente con 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, atorvastatina está identificada como un sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 o de proteínas transportadoras puede producir niveles elevados de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. El riesgo también puede estar aumentado por la administración concomitante de atorvastatina con otros medicamentos con potencial para inducir miopatía, como derivados del ácido fibrico y ezetimiba. **Inhibidores de la CYP3A4.** Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado que producen concentraciones notablemente elevadas de atorvastatina. Debe evitarse en lo posible, la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, daritromicina, delaviridina, estirpentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, algunos antivirales utilizados para el tratamiento del VHC (por ejemplo, elbasvir/grazoprevir) e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, 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. Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de la CYP3A4 y que su administración concomitante con atorvastatina puede llevar a una mayor exposición a atorvastatina. Por tanto, debe considerarse una dosis máxima de atorvastatina más baja y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se usa con inhibidores moderados de la CYP3A4. Se recomienda el adecuado seguimiento clínico tras el inicio o tras un ajuste de dosis del inhibidor. **Inductores de la CYP3A4.** La administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina, hierba de San Juan) puede reducir de forma variable las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Sin embargo, se desconoce el efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos, no obstante, si no se puede evitar la administración concomitante, se debe monitorizar cuidadosamente la eficacia en los pacientes. **Inhibidores de los transportadores.** **Gemfibrozilo/derivados del ácido fibrico.** El uso de fibratos se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rhabdólisis. El riesgo de estos acontecimientos puede aumentar con la administración concomitante de derivados del ácido fibrico y atorvastatina. Si su administración concomitante no puede evitarse, debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico y debe monitorizarse adecuadamente al paciente. **Ezetimiba.** El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rhabdólisis. El riesgo de esos acontecimientos puede por tanto estar aumentado con el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda una adecuada monitorización clínica de estos pacientes. **Colestipol.** Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (proporción de concentración de atorvastatina: 0,74) cuando colestipol se administró junto con atorvastatina. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol que cuando los fármacos se administraron por separado. **Ácido fusídico.** El riesgo de miopatía incluyendo rhabdólisis puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética, o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rhabdólisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de atorvastatina se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. **Colchicina.** Aunque no se han realizado estudios de interacciones con atorvastatina y colchicina, se han notificado casos de miopatía con atorvastatina cuando se ad-



ministró de forma conjunta con colchicina, por lo que debe procederse con suma cautela cuando se prescriba atorvastatina con colchicina. **Efecto de atorvastatina sobre medicamentos concomitantes.** *Digoxina.* Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de digoxina aumentaron ligeramente. Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada. *Anticonceptivos orales.* La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinil estradiol. *Warfarina.* En un ensayo clínico en pacientes que recibían tratamiento crónico con warfarina, la administración concomitante de 80 mg al día de atorvastatina con warfarina produjo una pequeña reducción de aproximadamente 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de tratamiento, que volvió a la normalidad en 15 días de tratamiento con atorvastatina. Aunque solo se han notificado muy raros casos de interacciones clínicamente significativas con anticoagulantes, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina en pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos y con una frecuencia suficiente al inicio del tratamiento para asegurar que no se produce una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya determinado el tiempo de protrombina, podrán monitorizarse los tiempos de protrombina a los intervalos normalmente recomendados para los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosis o se interrumpe el tratamiento con atorvastatina, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no reciben anticoagulantes. **Población pediátrica.** Solo se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco en adultos. No se conoce el grado de las interacciones en la población pediátrica. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** *Mujeres en edad fértil.* Las mujeres en edad fértil deben utilizar las medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento. **Embarazo.** Atorvastatina está contraindicada durante el embarazo. No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No se han realizado ensayos clínicos controlados con atorvastatina en mujeres embarazadas. Raramente se han recibido notificaciones de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina de inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los estudios en animales han mostrado toxicidad sobre la reproducción. El tratamiento de la madre con atorvastatina puede reducir que 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 . **Lactancia.** Se desconoce si 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. Debido a su potencial para causar graves reacciones adversas, las mujeres que reciben atorvastatina no deben amamantar a sus hijos. Atorvastatina está contraindicada durante la lactancia. **Fertilidad.** En estudios en animales, atorvastatina no tuvo efectos sobre la fertilidad en machos ni hembras. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Atorvastatina tiene un efecto insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **Reacciones adversas.** En la base de datos de los ensayos clínicos de atorvastatina controlados con placebo, que incluyen 16.066 pacientes (8.755 con atorvastatina vs. 7.311 con placebo), tratados durante un periodo medio de 53 semanas, un 5,2% de los pacientes tratados con atorvastatina abandonaron el tratamiento a causa de los efectos secundarios en comparación con un 4,0% de los pacientes tratados con placebo. En base a los datos de los estudios clínicos y de la amplia experiencia post-comercialización, se presenta a continuación el perfil de reacciones adversas de atorvastatina. Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (≤ 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Infecciones e infestaciones.** Frecuentes: nasofaringitis. **Trastornos de la sangre y del sistema linfático.** Raras: trombocitopenia. **Trastornos del sistema inmunológico.** Frecuentes: reacciones alérgicas. **Muy raras:** anafilaxia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Frecuentes: hiperglucemia. Poco frecuentes: hipoglucemia, ganancia de peso, anorexia. **Trastornos psiquiátricos.** Poco frecuentes: pesadillas, insomnio. **Trastornos del sistema nervioso.** Frecuentes: cefalea. Poco frecuentes: mareos, parestesia, hipostenesia, disgeusia, amnesia. Raras: neuropatía periférica. **Trastornos oculares.** Poco frecuentes: visión borrosa. Raras: alteración visual. **Trastornos del oído y del laberinto.** Poco frecuentes: acúfenos. **Muy raras:** pérdida de audición. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.** Frecuentes: dolor faringolaríngeo, epistaxis. **Trastornos gastrointestinales.** Frecuentes: estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea. **Poco frecuentes:** vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis. **Trastornos hepatobiliares.** Poco frecuentes: hepatitis. Raras: colestasis. **Muy raras:** insuficiencia hepática. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Poco frecuentes: urticaria, erupción cutánea, prurito, alopecia. Raras: edema angioneurótico, dermatitis bullosa incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.** Frecuentes: mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón en las articulaciones, dolor de espalda. Poco frecuentes: dolor de cuello, fatiga muscular. Raras: miopatía, miostitis, rabdomiólisis, rotura muscular, tendinopatía a veces complicada con ruptura. **Muy raras:** síndrome tipo lupus. **Frecuencia no conocida:** Miopatía necrotizante inmunomediada. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama.** **Muy raras:** ginecomastia. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Poco frecuentes: malestar, asnea, dolor torácico, edema periférico, fatiga, pirexia. **Exploraciones complementarias.** Frecuentes: test de función hepática anormal, niveles elevados de creatina quinasa en sangre. Poco frecuentes: test de glóbulos blancos en orina positivo. Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han notificado elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas en los pacientes que recibían atorvastatina. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento. En un 0,8% de los pacientes que recibían atorvastatina se produjeron elevaciones clínicamente importantes (> 3 veces por encima del valor máximo de normalidad) de las transaminasas séricas. Estas elevaciones estuvieron relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes. En ensayos clínicos, al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, un 2,5% de los pacientes tratados con atorvastatina presentaron niveles elevados de creatina quinasa en suero 3 veces superiores al máximo de normalidad. En un 0,4% de los pacientes tratados con atorvastatina se observaron incrementos en valores 10 veces superiores al límite máximo de normalidad. **Población pediátrica.** Los pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 10 y 17 años de edad tratados con atorvastatina tuvieron un perfil de reacciones adversas en general similar al de los pacientes tratados con placebo, las reacciones adversas más frecuentes observadas en ambos grupos, con independencia de la evaluación de la causalidad, fueron las infecciones. No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso. El perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos fue similar al perfil de seguridad conocido de la atorvastatina en pacientes adultos. La base de datos de seguridad clínica incluye datos de seguridad de 520 pacientes pediátricos que recibieron atorvastatina, de los cuales 7 eran < 6 años, 121 estaban en el intervalo entre 6 a 9 años y 392 pacientes estaban en el intervalo de 10 a 17 años. Según los datos disponibles, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños son similares a los notificados en adultos. **Se han notificado los siguientes efectos adversos con algunas estatinas:** Disfunción sexual. Depresión. Casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamiento de uso prolongado. Diabetes Mellitus: la frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas ≥ 5,6 mmol/L o ≥ 100,8 mg/dL, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial). **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: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis.** No existe un tratamiento específico para la sobredosis de atorvastatina. Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte, según sea necesario. Deben realizarse pruebas de función hepática y monitorizar los niveles séricos de CK. Debido a la elevada unión de atorvastatina a las proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodilúsis aumente de forma significativa el aclaramiento de atorvastatina. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** **Núcleo del comprimido.** Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Polisorbato 80; Hidroxipropilcelulosa; Caramelomaltosa sódica; Butilhidroxianisol; Estearato de magnesio; Fosfato trisódico. **Recubrimiento.** Hipromelosa; Dióxido de titánico (E171); Triacetato de glicerol. **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 21 meses. **Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original. **Naturaleza y contenido del envase.** Envases con blísters de 28 comprimidos recubiertos con película. Blísters formados por una lámina soporte compleja de poliamida/aluminio/cloruro de polivinilo (PVC) y por una lámina de aluminio. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Laboratorios Alter, S.A. /C/ Mateo Inurria 30-28036 Madrid (España). **PRESENTACIONES Y PVP.** Thervan 10 mg comprimidos recubiertos con película: envases con 28 comprimidos (PVP IVA: 4,61 €). Thervan 20 mg comprimidos recubiertos con película: envases con 28 comprimidos (PVP IVA: 9,21 €). Thervan 40 mg comprimidos recubiertos con película: envases con 28 comprimidos (PVP IVA: 18,42. Para más información, consulte la ficha técnica completa o al Departamento Médico de Laboratorios Alter, S.A. Tfno. 91359 20 00. Abril 2019 (V03).

#### THERVAN 80 mg comprimidos recubiertos con película EFG

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de atorvastatina (como atorvastatina cálcica). **Excipientes con efecto conocido:** Cada comprimido recubierto con película de Thervan 80 mg contiene 512,0 mg de lactosa monohidrato y 31 mg de sacarosa. **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. Comprimidos recubiertos con película oblongos, biconvexos, ranurados, marcados con el código "AT8" y de color blanco. El comprimido se puede dividir en mitades iguales. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** **Hipercolesterolemia.** Thervan está indicado como tratamiento adicional a la dieta en la reducción de niveles elevados de colesterol total (C-total), colesterol LDL (C-LDL), apolipoproteína B y triglicéridos, en adultos, adolescentes y niños a partir de 10 años con hipercolesterolemia primaria incluyendo la hipercolesterolemia familiar (variante heterocigótica) o hiperlipidemia combinada (mixta) (Correspondiente a los tipos Ia y Ib de la clasificación de Fredrickson), cuando la respuesta obtenida con la dieta u otras medidas no farmacológicas ha sido inadecuada. Thervan también está indicado, para reducir el colesterol total y colesterol LDL en adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica, en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) o si no se dispone de estos tratamientos. **Prevención de la enfermedad cardiovascular.** Prevención de acontecimientos cardiovasculares en adultos considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovas-

cular, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo. **Posología y forma de administración.** **Posología.** Antes de tomar Thervan, el paciente debe haber llevado a cabo una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol y debe continuar con ella durante el tratamiento con Thervan. La dosis debe individualizarse de acuerdo con los niveles basales del colesterol LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente. La dosis inicial habitual es de 10 mg una vez al día. El ajuste de la dosis se debe hacer a intervalos de 4 o más semanas. La dosis máxima es de 80 mg una vez al día. **Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta).** La mayoría de los pacientes se controlan con Thervan 10 mg administrado una vez al día. La respuesta terapéutica se observa al cabo de 2 semanas y habitualmente se alcanza la máxima respuesta terapéutica a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico. **Hipercolesterolemia familiar heterocigótica.** Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 mg de Thervan al día. Las dosis deben individualizarse y ajustarse cada 4 semanas hasta los 40 mg al día. Posteriormente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg al día o se puede combinar 40 mg de atorvastatina una vez al día con un secuestrante de ácidos biliares. **Hipercolesterolemia familiar homocigótica.** Sólo se dispone de datos limitados. La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 a 80 mg al día. Atorvastatina debe utilizarse en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) en estos pacientes o si no se dispone de estos tratamientos. **Prevención de la enfermedad cardiovascular.** En los estudios en prevención primaria la dosis fue 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis mayores a fin de alcanzar los niveles de colesterol LDL de acuerdo con las guías actuales. **Insuficiencia renal.** No es necesario un ajuste de la dosis. **Insuficiencia hepática.** Thervan se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Thervan está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa. *Edad avanzada.* La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, son similares a las observadas en la población general. **Administración concomitante con otros medicamentos.** En pacientes que tomen los antivirales contra la hepatitis C elbasvir/grazoprevir de forma concomitante con atorvastatina, la dosis de atorvastatina no superará los 20 mg/día. **Población pediátrica. Hipercolesterolemia.** El uso en pediatría solo se debe realizar por médicos con experiencia en el tratamiento de la hiperlipidemia pediátrica y los pacientes deben ser re-evaluados de forma periódica para verificar su progreso. La dosis inicial recomendada de atorvastatina, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica a partir de los 10 años, es de 10 mg al día. La dosis se puede aumentar hasta 80 mg al día, de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad. Las dosis se deben individualizar de acuerdo con el objetivo recomendado del tratamiento. Los ajustes de dosis se deben realizar a intervalos de 4 o más semanas. El ajuste de la dosis hasta 80 mg al día está respaldado por los datos de estudios en adultos y por los datos clínicos limitados de estudios en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. Se dispone de datos limitados de seguridad y eficacia en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de entre 6 y 10 años de edad procedentes de estudios abiertos. Atorvastatina no está indicada en el tratamiento de pacientes de menos de 10 años. Para esta población pueden ser más adecuadas otras formas farmacéuticas/dosis. **Forma de administración.** Thervan se administra por vía oral. La dosis diaria de atorvastatina se toma en una única toma y se puede administrar a cualquier hora con o sin comida. **Contraindicaciones.** Atorvastatina está contraindicada en pacientes: con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de este medicamento; con enfermedad hepática activa o con elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad; durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no empleen medidas anticonceptivas adecuadas; tratados con los antivirales contra la hepatitis C glicaprevir/pibrentasvir. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Efectos hepáticos.** Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. Se deben realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta anomalía(s) quede(n) resuelta(s). En caso de un aumento persistente de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de Thervan. Thervan debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática. **Prevención del ictus mediante una reducción intensiva de los niveles de colesterol (SPARCL).** En un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria (EC) que habían padecido recientemente un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT), se observó que había una mayor incidencia de ictus hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento con atorvastatina 80 mg en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. Para pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance beneficio riesgo de atorvastatina 80 mg es incierto, y se habrá de considerar cuidadosamente el potencial riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento. **Efectos en el músculo esquelético.** Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miostitis y miopatía que pueden progresar a rabdomiólisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatina quinasa (CK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemia y mioglobinuria que puede producir insuficiencia renal. Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina quinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina. **Antes de comenzar el tratamiento.** Atorvastatina se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que puedan 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 ancianos (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rabdomiólisis; Situaciones en las que se puede producir un aumento en los niveles plasmáticos, como interacciones y en poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones genéticas. 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 inicialmente los niveles de CK se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no debe instaurarse. **Determinación de la creatina quinasa.** Los niveles de creatina quinasa (CK) no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados. **Durante el tratamiento.** Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor, calambres o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre y malestar. Si estos síntomas se presentan en pacientes que están en tratamiento con atorvastatina, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe interrumpir. En los casos en los que los síntomas sean severos y supongan molestias diarias para el paciente, se debe valorar la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CK se encuentren elevados ≤ 5 veces el valor máximo de normalidad. Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de atorvastatina o bien la de otra estatina alternativa, a dosis más bajas y bajo estrecha vigilancia del paciente. Debe interrumpirse el tratamiento con atorvastatina, si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha 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 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 fibrico, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), eritromicina, niacina, ezetimiba. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interactúen), en lugar de estos medicamentos. En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con atorvastatina sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja. Además, en el caso de potentes inhibidores de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes. Atorvastatina no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento. En pacientes en los que se considere 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. 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 Thervan y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica. **Población pediátrica.** No se ha observado ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso. **Enfermedad pulmonar intersticial.** Excepcionalmente se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente en tratamientos a largo plazo. 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 padece enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas. **Diabetes Mellitus.** Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L o de 100,8 a 124,2 mg/dL, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales. **Excipientes.** Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este



medicamento. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Efecto de medicamentos administrados concomitantemente con 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, atorvastatina está identificada como un sustrato de la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que puede limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 o de proteínas transportadoras puede producir niveles elevados de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. El riesgo también puede estar aumentado por la administración concomitante de atorvastatina con otros medicamentos con potencial para inducir miopatía, como derivados del ácido fibrico y ezetimiba. *Inhibidores de la CYP3A4.* Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado que producen concentraciones notablemente elevadas de atorvastatina. Debe evitarse en lo posible, la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, algunos antivirales utilizados para el tratamiento del VHC (por ejemplo, elbasvir/grazoprevir) e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). En los casos 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. Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de la CYP3A4 y que su administración concomitante con atorvastatina puede llevar a una mayor exposición a atorvastatina. Por tanto, debe considerarse una dosis máxima de atorvastatina más baja y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se usa con inhibidores moderados de la CYP3A4. Se recomienda el adecuado seguimiento clínico tras el inicio o tras un ajuste de dosis del inhibidor. *Inductores de la CYP3A4.* La administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina, hierba de San Juan) puede reducir de forma variable las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Sin embargo, se desconoce el efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos, no obstante, si no se puede evitar la administración concomitante, se debe monitorizar cuidadosamente la eficacia en los pacientes. *Inhibidores de los transportadores.* Gemfibrozil/*derivados del ácido fibrico.* El uso de fibratos se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo de estos acontecimientos puede aumentar con la administración concomitante de derivados del ácido fibrico y atorvastatina. Si su administración concomitante no puede evitarse, debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico y debe monitorizarse adecuadamente al paciente. *Ezetimiba.* El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo de esos acontecimientos puede por tanto estar aumentado con el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda una adecuada monitorización clínica de estos pacientes. *Colestipol.* Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (proporción de atorvastatina: 0,74) cuando colestipol se administró junto con atorvastatina. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol que cuando los fármacos se administraron por separado. Ácido fusídico. El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico combinado 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 toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. *Colchicina.* Aunque no se han realizado estudios de interacciones con atorvastatina y colchicina, se han notificado casos de miopatía con atorvastatina cuando se administró de forma conjunta con colchicina, por lo que se debe procederse con suma cautela cuando se prescriba atorvastatina con colchicina. **Efecto de atorvastatina sobre medicamentos concomitantes.** *Digoxina.* Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de digoxina aumentaron ligeramente. Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada. *Anticonceptivos orales.* La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinil estradiol. *Warfarina.* En un ensayo clínico en pacientes que recibían tratamiento crónico con warfarina, la administración concomitante de 80 mg al día de atorvastatina con warfarina produjo una pequeña reducción de aproximadamente 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de tratamiento, que volvió a la normalidad en 15 días de tratamiento con atorvastatina. Aunque sólo se han notificado muy raros casos de interacciones clínicamente significativas con anticoagulantes, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina en pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos y con una frecuencia suficiente al inicio del tratamiento para asegurar que no se produce una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya determinado el tiempo de protrombina, podrán monitorizarse los tiempos de protrombina a los intervalos normalmente recomendados para los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosis o se interrumpe el tratamiento con atorvastatina, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no reciben anticoagulantes. **Población pediátrica.** Solo se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco en adultos. No se conoce el grado de las interacciones en la población pediátrica. Para la población pediátrica se deben tener en cuenta las interacciones anteriormente mencionadas en adultos. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** *Mujeres en edad fértil.* Las mujeres en edad fértil deben utilizar las medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento. **Embarazo.** Atorvastatina está contraindicada durante el embarazo. No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No se han realizado ensayos clínicos controlados con atorvastatina en mujeres embarazadas. Raramente se han recibido notificaciones de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina de inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los estudios en animales han mostrado toxicidad sobre la reproducción. El tratamiento de la madre con atorvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato que es un precursor en la biosíntesis del colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico y normalmente la interrupción del tratamiento hipolipemiente durante el embarazo debe tener poco impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado con la hipercolesterolemia primaria. Por esta razón, no se debe utilizar atorvastatina en mujeres embarazadas, que intentan quedarse embarazadas o sospechan que pudieran estarlo. El tratamiento con atorvastatina debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada. **Lactancia.** Se desconoce si 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. 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. **Fertilidad.** En estudios en animales, atorvastatina no tuvo efectos sobre la fertilidad en machos ni hembras. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Atorvastatina tiene un efecto insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **Reacciones adversas.** En la base de datos de los ensayos clínicos de atorvastatina controlados con placebo, que incluyen 16.066 pacientes (8.755 con atorvastatina vs. 7.311 con placebo), tratados durante un periodo medio de 53 semanas, un 5,2% de los pacientes tratados con atorvastatina abandonaron el tratamiento o causa de los efectos secundarios en comparación con un 4,0% de los pacientes tratados con placebo. En base a los datos de los estudios clínicos y de la amplia experiencia post-comercialización, se presenta a continuación el perfil de reacciones adversas de atorvastatina. Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (≤ 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Infecciones e infestaciones.** Frecuentes: nasofaringitis. **Trastornos de la sangre y del sistema linfático.** Raras: trombocitopenia. **Trastornos del sistema inmunológico.** Frecuentes: reacciones alérgicas. Muy raras: anafilaxia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Frecuentes: hiperglucemia. Poco frecuentes: hipoglucemia, ganancia de peso, anorexia. **Trastornos psiquiátricos.** Poco frecuentes: pesadillas, insomnio. **Trastornos del sistema nervioso.** Frecuentes: cefalea. Poco frecuentes: mareos, parestesia, hipostesia, disgeusia, amnesia. Raras: neuropatía periférica. **Trastornos oculares.** Poco frecuentes: visión borrosa. Raras: alteración visual. **Trastornos del oído y del laberinto.** Poco frecuentes: acúfenos. Muy raras: pérdida de audición. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.** Frecuentes: dolor faringolaríngeo, epistaxis. **Trastornos gastrointestinales.** Frecuentes: estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea. Poco frecuentes: vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis. **Trastornos hepatobiliares.** Poco frecuentes: hepatitis. Raras: colestasis. Muy raras: insuficiencia hepática. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Poco frecuentes: urticaria, erupción cutánea, prurito, alopecia. Raras: edema angioneurótico, dermatitis bullosa incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. **Trastornos musculoesqueléticos y de tejidos conjuntivos.** Frecuentes: mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón en las articulaciones, dolor de espalda. Poco frecuentes: dolor de cuello, fatiga muscular. Raras: miopatía, miositis, rabdomiólisis, rotura muscular, tendinopatía a veces complicada con ruptura. Muy rara: síndrome tipo lupus. Frecuencia no conocida: Miopatía necrotizante inmunomediada. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama.** Muy raras: ginecomastia. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Poco frecuentes: malestar, astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga, pirexia. **Exploraciones complementarias.** Frecuentes: test de función hepática anormal, niveles elevados de creatina quinasa en sangre. Poco frecuentes: test de glóbulos blancos en orina positivo. Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han notificado elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas en los pacientes que reciban atorvastatina. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento. En un 0,8% de los pacientes que recibían atorvastatina se produjeron elevaciones clínicamente importantes (> 3 veces por encima del valor máximo de normalidad) de las transaminasas séricas. Estas elevaciones estuvieron relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes. En ensayos clínicos, al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, un 2,5% de los pacientes tratados con atorvastatina presentaron niveles elevados de creatina quinasa en suero 3 veces superiores al máximo de normalidad. En un 0,4% de los pacientes tratados con atorvastatina se observaron incrementos en valores 10 veces superiores al límite máximo de normalidad. **Población pediátrica.** Los pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 10 y 17 años de edad tratados con atorvastatina tuvieron

un perfil de reacciones adversas en general similar al de los pacientes tratados con placebo, las reacciones adversas más frecuentes observadas en ambos grupos, con independencia de la evaluación de la causalidad, fueron las infecciones. No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso. El perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos fue similar al perfil de seguridad conocido de la atorvastatina en pacientes adultos. La base de datos de seguridad clínica incluye datos de seguridad de 520 pacientes pediátricos que recibieron atorvastatina, de los cuales 7 eran < 6 años, 121 estaban en el intervalo entre 6 a 9 años y 392 pacientes estaban en el intervalo de 10 a 17 años. Según los datos disponibles, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños son similares a los notificados en adultos. Se han notificado los siguientes efectos adversos con algunas estatinas: Disfunción sexual. Depresión. Excepcionalmente casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamiento a largo plazo. Diabetes Mellitus: la frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas ≥ 5,6 mmol/L o ≥ 100,8 mg/dL, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial). **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: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis.** No existe un tratamiento específico para la sobredosis de atorvastatina. Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte, según sea necesario. Deben realizarse pruebas de función hepática y monitorizar los niveles séricos de CK. Debido a la elevada unión de atorvastatina a las proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodíalisis aumente de forma significativa el aclaramiento de atorvastatina. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** **Núcleo del comprimido.** Lactosa monohidrato, estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, celulosa microcristalina (E604), sílice coloidal anhidra, butilhidrogenisulfito (E320), crospovidona, hidrogenocarbonato de sodio, sacarosa, triesterato de sorbitán, estearato de macrogol 400, dimeticona, 2, Bromo-2-Nitropropano-1,3-diol. **Recubrimiento.** Lactosa monohidrato, hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), macrogol 4000. **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 21 meses. **Precautiones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original. **Naturaleza y contenido del envase.** Envases con blísteres conteniendo 28 comprimidos recubiertos. Blísteres de aluminio/aluminio. **Precautiones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Laboratorios Alter, S.A. C/ Mateo Inurria 30-28036 Madrid (España). **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Reembolsable por el S.N.S. **PRESENTACIONES Y PVP.** Thervan 80 mg comprimidos recubiertos con película: envases con 28 comprimidos (PVP IVA: 36,84 €). Para más información, consulte la ficha técnica completa o al Departamento Médico de Laboratorios Alter, S.A. Tfno. 91359 20 00. Abril 2019 (V05).

#### ATOLME comprimidos recubiertos con película EFG

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Olmesartán medoxomilo. Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg, 20 mg o 40 mg de olmesartán medoxomilo. **Excipiente(s) con efecto conocido:** Atolme 10 mg: Cada comprimido contiene 65,075 mg de lactosa monohidrato y 0,125 mg de lecitina de soja. Atolme 20 mg: Cada comprimido contiene 130,15 mg de lactosa monohidrato y 0,250 mg de lecitina de soja. Atolme 40 mg: Cada comprimido contiene 260,3 mg de lactosa monohidrato y 0,500 mg de lecitina de soja. **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos. Tratamiento de la hipertensión en niños y adolescentes de 6 a menos de 18 años de edad. **Posología y forma de administración.** *Posología. Adultos.* La dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día. En pacientes en los que la presión arterial no se controle adecuadamente con la dosis anterior, se podrá incrementar la dosis a 20 mg al día, como dosis óptima. Si se requiere una reducción adicional de la presión arterial, la dosis se puede aumentar hasta un máximo de 40 mg al día o puede añadirse hidroclorotiazida al tratamiento. El efecto antihipertensivo de olmesartán medoxomilo se evidencia a las 2 semanas de iniciar el tratamiento y alcanza su punto máximo aproximadamente a las 8 semanas. Esto se debe tener en cuenta si se plantea un cambio del régimen de dosis en cualquier paciente. *Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)* En general no se requiere un ajuste de la dosis. En aquellos casos en los que se requiera una titulación hasta la dosis máxima de 40 mg al día, se debe monitorizar minuciosamente la presión arterial. *Insuficiencia renal.* La dosis máxima en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Clcr 20– 60 ml/min) es de 20 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día. No se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal severa (Clcr < 20 ml/min). *Insuficiencia hepática.* En pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere un ajuste de las dosis recomendadas. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se recomienda una dosis inicial de 10 mg una vez al día y la dosis máxima no debe superar los 20 mg diarios. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la presión arterial y de la función renal en pacientes con insuficiencia hepática que estén siendo tratados con diuréticos y/o otros medicamentos antihipertensivos. No se dispone de experiencia con olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo que no se recomienda su uso. En pacientes con obstrucción biliar no debe utilizarse olmesartán medoxomilo. *Población pediátrica.* Niños y adolescentes de 6 a menos de 18 años de edad. La dosis inicial recomendada de olmesartán medoxomilo en niños de 6 a menos de 18 años de edad es de 10 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día. En niños cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con esta dosis, la dosis de olmesartán medoxomilo se puede aumentar a 20 mg al día. Si se necesita una reducción adicional de la presión arterial, en niños cuyo peso es > 35 kg, la dosis de olmesartán medoxomilo se puede aumentar hasta un máximo de 40 mg. En niños cuyo peso es < 35 kg, la dosis diaria no debe superar los 20 mg. Otra población pediátrica. No se ha establecido la seguridad y eficacia de olmesartán medoxomilo en niños de 1 a 5 años. Olmesartán medoxomilo no se debe utilizar en niños menores de 1 año de edad por motivos de seguridad y ausencia de datos en este grupo de edad. **Forma de administración.** Se recomienda tomar los comprimidos de Atolme aproximadamente a la misma hora cada día, con o sin alimentos, por ejemplo a la hora del desayuno. El comprimido se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido (ej., un vaso de agua). El comprimido no se debe masticar. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Segundo y tercer trimestre del embarazo. Obstrucción biliar. El uso concomitante de Atolme con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Este medicamento contiene lecitina de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).** Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén. Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética. **Depleción de volumen intravascular.** Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la primera dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio, debido a un tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Estos trastornos se deben corregir antes de administrar olmesartán medoxomilo. **Otras condiciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.** En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda. No se puede excluir la posibilidad de efectos similares con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. **Hipertensión renovascular.** El riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal es mayor cuando los pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o con estenosis de la arteria renal en caso de un único riñón funcionante, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona. **Insuficiencia renal y trasplante de riñón.** Se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y de creatinina en caso de administrar olmesartán medoxomilo a pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min). No se dispone de experiencia en la administración de olmesartán medoxomilo a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente o a pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (es decir, aclaramiento de creatinina < 12 ml/min). **Insuficiencia hepática.** No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática severa, y por tanto, el uso de olmesartán medoxomilo no se recomienda en este grupo de pacientes (para las dosis recomendadas en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada). **Hiperpotasemia.** El empleo de medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona puede producir hiperpotasemia. Los principales factores de riesgo que se deben considerar para la hiperpotasemia son: Diabetes, insuficiencia renal, edad (> 70 años). Combinación con uno o más medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona y/o suplementos de potasio. Algunos medicamentos o grupos terapéuticos de medicamentos pueden provocar una hiperpotasemia: sustitutos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, heparina, inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim. Procesos intercurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, empeoramiento repentino de la función renal (ejemplo, enfermedades infecciosas), lisis celular (ej., isquemia aguda de las extremidades, rabdomiólisis, traumatismo extenso). Se recomienda realizar una estrecha monitorización del potasio sérico en pacientes de riesgo. **Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).** Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén. Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con ne-

propatía diabética. **Litio.** Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no se recomienda la combinación de litio y olmesartán medoxomilo. **Estenosis valvular aórtica o mitral; miocardiopatía hipertrófica obstructiva.** Al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda una especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva. **Aldosteronismo primario.** Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, por lo general, a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en dichos pacientes. **Enteropatía tipo esprúe.** Con una frecuencia muy rara se han notificado casos de diarrea crónica grave con pérdida de peso considerable en pacientes que toman olmesartán tras pocos meses o hasta años después de haber iniciado el tratamiento, posiblemente causada por una reacción de hipersensibilidad localizada de aparición retardada. En las biopsias intestinales de pacientes se observó, a menudo, atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán, y en ausencia de otras etiologías aparentes, el tratamiento con olmesartán debe ser interrumpido inmediatamente y no debe ser reiniciado. Si la diarrea no mejora después de una semana de la interrupción del tratamiento, debería considerarse un mayor asesoramiento por especialistas (ej. un gastroenterólogo). **Diferencias étnicas.** El efecto reductor de la presión arterial de olmesartán medoxomilo es algo inferior en los pacientes de raza negra en comparación con los pacientes de otras razas, posiblemente a causa de una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra. **Embarazo.** No se debe iniciar tratamiento con antagonistas de la angiotensina II durante el embarazo. Otros: Una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. **Efectos de otros medicamentos sobre olmesartán medoxomilo.** *Otros medicamentos antihipertensivos.* El uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos puede aumentar el efecto reductor de la presión arterial de olmesartán medoxomilo. *Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.* 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 solo agente con efecto sobre el SRAA. *Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio.* El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina) puede producir un aumento de potasio en plasma. Por lo tanto, no se recomienda dicho uso concomitante. *Otros medicamentos antihipertensivos.* El uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos puede aumentar el efecto reductor de la presión arterial de olmesartán medoxomilo. *Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).* Los AINE y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II pueden actuar sinérgicamente disminuyendo la filtración glomerular. El riesgo del uso concomitante de AINE y antagonistas de la angiotensina II es la aparición de insuficiencia renal aguda. Se recomienda la monitorización de la función renal al comienzo del tratamiento, así como la hidratación regular del paciente. Además, el tratamiento concomitante puede reducir el efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de la angiotensina II, ocasionando pérdida parcial de su eficacia. *Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares.* La administración concomitante con colestevlam hidrocioruro, reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce la T½. Se debe considerar la administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de colestevlam hidrocioruro. *Otros medicamentos.* Después del tratamiento con un antiácido (hidróxido de magnesio y aluminio) se observó una leve reducción de la biodisponibilidad de olmesartán. La administración conjunta de warfarina y de digoxina no afectó a la farmacocinética de olmesartán. **Efectos de olmesartán medoxomilo sobre otros medicamentos.** *Litio.* Se ha descrito aumento reversible de la concentración sérica de litio y casos de toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima conversora de angiotensina y antagonistas de la angiotensina II. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de olmesartán medoxomilo y litio. *Otros medicamentos.* Olmesartán medoxomilo no tuvo efecto significativo en la farmacocinética y farmacodinamia de warfarina ni en la farmacocinética de digoxina. Olmesartán no tuvo efectos inhibitorios clínicamente relevantes en las enzimas humanas del citocromo P450 in vitro: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, y tuvo un mínimo o ningún efecto inductor sobre la actividad del citocromo P450 de rata. Por lo tanto, no se realizaron estudios de interacción *in vivo* con inhibidores e inductores del enzima citocromo P450 y no se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 anteriores. **Población pediátrica.** Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos. No se conoce si las interacciones en niños son similares a las de los adultos. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo.** No se recomienda el uso de antagonistas de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo. El uso de los antagonistas de la angiotensina II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tengan un perfil de seguridad establecido para usar durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con bloqueantes de los receptores de angiotensina. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica. Es conocido que la exposición a la terapia con antagonistas de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce toxicidad fetal en el ser humano (descenso de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hipopotasemia). Si se ha producido exposición a antagonistas de la angiotensina II desde el segundo trimestre de embarazo, se recomienda un control ecográfico de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado antagonistas de la angiotensina II deben ser cuidadosamente observados por si se presenta hipotensión. **Lactancia.** Olmesartán se excreta en la leche de ratas lactantes, pero se desconoce si olmesartán se excreta en la leche materna. No se recomienda Atolme durante la lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar ocasionalmente mareos o fatiga, lo que puede alterar la capacidad de reacción. **Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con olmesartán son cefalea (7,7%), síntomas parecidos a los de la gripe (4,0%) y mareo (3,7%). En ensayos de monoterapia controlados con placebo, la única reacción adversa que estaba relacionada inequívocamente con el tratamiento fue el mareo (con una incidencia del 2,5% en olmesartán medoxomilo y del 0,9% en placebo). La incidencia fue también algo superior en olmesartán medoxomilo en comparación con placebo para la hipertrigliceridemia (2,0% frente a 1,1%) y para el aumento de la creatinina fosfoquinasa (1,3% frente a 0,7%). Las reacciones adversas de olmesartán según su frecuencia son: 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 ( $< 1/10.000$ ). **Trastornos de la sangre y del sistema linfático.** Trombocitopenia: Poco frecuente. **Trastornos del sistema inmunológico.** Reacciones anafilácticas: Poco frecuente. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Hipertrigliceridemia: Frecuente. Hiperuricemia: Frecuente. Hiperpotasemia: Rara. **Trastornos del sistema nervioso.** Mareo: Frecuente. Cefalea: Frecuente. **Trastornos del oído y del laberinto.** Vértigo: Poco frecuente. **Trastornos cardíacos.** Angina de pecho: Poco frecuente. **Trastornos vasculares.** Hipotensión: Rara. **Trastornos respiratorios, tóxicos y mediastínicos.** Bronquitis: Frecuente. Faringitis: Frecuente. Tos: Frecuente. Rinitis: Frecuente. **Trastornos gastrointestinales.** Gastroenteritis: Frecuente. Diarrea: Frecuente. Dolor abdominal: Frecuente. Náuseas: Frecuente. Dispepsia: Frecuente. Vómitos: Poco frecuente. Enteropatía tipo esprúe: Muy rara. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Exantema: Poco frecuente. Dermatitis alérgica: Poco frecuente. Urticaria: Poco frecuente. Erupción: Poco frecuente. Prurito: Poco frecuente. Angioedema: Rara. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.** Artritis: Frecuente. Dolor de espalda: Frecuente. Dolor óseo: Frecuente. Mialgia: Poco frecuente. Espasmos musculares: Rara. **Trastornos renales y urinarios.** Hematuria: Frecuente. Infección del tracto urinario: Frecuente. Fallo renal agudo: Rara. Insuficiencia renal: Rara. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Dolor: Frecuente. Dolor de pecho: Frecuente. Edema periférico: Frecuente. Síntomas parecidos a los de la gripe: Frecuente. Fatiga: Frecuente. Edema facial: Poco frecuente. Asenia: Poco frecuente. Malestar: Poco frecuente. Letargia: Rara. **Exploraciones complementarias.** Aumento de enzimas hepáticas: Frecuente. Aumento de la urea en sangre: Frecuente. Aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre: Frecuente. Aumento de la creatinina en sangre: Rara. Se han notificado casos aislados de rbadmiolisis en pacientes que están tomando bloqueantes de los receptores de la angiotensina II. **Información adicional en poblaciones especiales. Población pediátrica.** Se monitorizó la seguridad de olmesartán en 361 niños y adolescentes, de edades comprendidas entre 1-17 años durante 2 ensayos clínicos. Si bien la naturaleza y gravedad de las reacciones adversas son similares a las de los adultos, la frecuencia de las siguientes reacciones adversas es mayor en niños: La epistaxis es una reacción adversa frecuente en niños (es decir  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) que no ha sido notificada en adultos. Durante las 3 semanas de estudio doble ciego, la incidencia de mareos y dolor de cabeza asociados con el tratamiento casi se duplicó en los niños de 6-17 años de edad en el grupo de dosis alta de olmesartán medoxomilo. El perfil de seguridad global de olmesartán medoxomilo en pacientes pediátricos no difiere significativamente del perfil de seguridad en adultos. Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores). En pacientes de edad avanzada, la frecuencia de casos de hipotensión se incrementa ligeramente. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** 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: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis.** El efecto más probable de la sobredosis es la hipotensión. En caso de sobredosis, se debe someter al paciente a una cuidadosa monitorización, instaurándose un tratamiento sintomático y de soporte. No hay información disponible sobre la dializabilidad de olmesartán. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido: Lactosa monohidratada, Celulosa microcristalina, Hidroxipropil celulosa de baja sustitución, Estearato de calcio. **Recubrimiento del comprimido:** Sepicoat blanco, Almidón de maíz, Talco (E553b), Manitol (E421), Lecitina de soja (E322), Dióxido de titanio (E171). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Blisteres de Poliamida/Aluminio/PVC-Aluminio. Tamaños de envase: Atolme 10 mg; 14, 28 y 56 comprimidos. Atolme 20 mg; 14, 28 y 56 comprimidos. Atolme 40 mg; 14, 28 y 56 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Laboratorios Alter, S.A. C/ Mateo Inurría 30-28036 Madrid (España). **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsable por el S.N.S. CÍCERO: Aportación reducida. **PRESENTACIÓN Y PVP:** Atolme 10 mg envase de 28 comprimidos (PVP IVA 5,04 €). Atolme 20 mg envase de 28 comprimidos (PVP IVA 10,08 €). Atolme 40 mg envase de 28 comprimidos (PVP IVA 20,17 €). Para más información, consulte la ficha técnica completa o al Departamento Médico de Laboratorios Alter, S.A. Tfno. 913 592 000. Diciembre 2017 (V02). La información detallada y actualizada de este

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

## ATOLME PLUS 20 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG. ATOLME PLUS 20 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Atolme Plus 20 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de olmesartán medoxomilo y 12,5 mg de hidrocortolotiazida. Atolme Plus 20 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de olmesartán medoxomilo y 25 mg de hidrocortolotiazida. **Excipiente(s) con efecto conocido:** Atolme Plus 20 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG. Cada comprimido recubierto con película contiene 238,1 mg de lactosa monohidratado y 0,7925 mg de lecitina de soja. Atolme Plus 20 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG. Cada comprimido recubierto con película contiene 496,2 mg de lactosa monohidratado y 1,585 mg de lecitina de soja. **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes adultos cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con olmesartán medoxomilo en monoterapia. **Posología y forma de administración.** **Posología.** *Adultos.* Atolme Plus no está indicado como terapia inicial. Atolme Plus se administra una vez al día con o sin alimentos. Cuando sea clínicamente apropiado, se puede considerar el cambio directo de la monoterapia con 20 mg de olmesartán medoxomilo a la combinación de dosis fija, teniendo en cuenta que el efecto antihipertensivo máximo de olmesartán medoxomilo se alcanza a las 8 semanas del inicio de la terapia. Se recomienda la titulación de los componentes individuales. En pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada por la dosis óptima de 20 mg de la monoterapia con olmesartán medoxomilo, pueden administrarse 20 mg de olmesartán medoxomilo/12,5 mg de hidrocortolotiazida. En pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada por la dosis de 20 mg de olmesartán/12,5 mg de hidrocortolotiazida, pueden administrarse 20 mg de olmesartán/25 mg de hidrocortolotiazida. *Personas de edad avanzada (65 años o mayores).* En personas de edad avanzada se recomienda la misma dosis de la combinación que en adultos. **Insuficiencia renal.** Cuando Atolme Plus se utiliza en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Clr de 30 – 60 ml/min), se aconseja una monitorización periódica de la función renal. Atolme Plus está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (Clr  $< 30$  ml/min). **Insuficiencia hepática.** Atolme Plus debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se recomienda una dosis inicial de 10 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día y la dosis máxima no debe superar los 20 mg diarios. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la presión arterial y de la función renal en pacientes con insuficiencia hepática que estén siendo tratados con diuréticos y/o otros medicamentos antihipertensivos. No se dispone de experiencia con olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática grave. Atolme Plus no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave, colestasis y obstrucción biliar. **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Olmesartán/Hidrocortolotiazida en niños y adolescentes menores de 18 años. **Forma de administración.** El comprimido se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido. El comprimido no se debe masticar y se debe tomar a la misma hora cada día. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes o a otros fármacos derivados de sulfonamida (hidrocortolotiazida es un derivado de sulfonamida). Insuficiencia renal grave (Clr  $< 30$  ml/min). Hipopotasemia refractaria, hipercalemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática. Insuficiencia hepática grave, colestasis y trastornos obstructivos biliares. Segundo y tercer trimestre del embarazo. El uso concomitante de Atolme Plus con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Este medicamento contiene lecitina de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahute o a la soja. **Advertencias y precauciones especiales de empleo. Cáncer de piel no-melanoma:** Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) (carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)) con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidrocortolotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM. **Depleción de volumen intravasular:** Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la primera dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio, debido a un tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Estos trastornos se deben corregir antes de administrar Atolme Plus. **Otras condiciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:** En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependan principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azoemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda. **Hipertensión renovascular:** El riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal es mayor cuando los pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o con estenosis de la arteria renal en caso de un único riñón funcionando, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona. **Insuficiencia renal y trasplante de riñón:** Atolme Plus no se debe usar en pacientes con insuficiencia renal grave (Clr  $< 30$  ml/min). No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Clr  $\geq 30$  ml/min,  $< 60$  ml/min). No obstante, en dichos pacientes Atolme Plus se debe administrar con precaución y se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. En pacientes con insuficiencia renal se puede producir azoemia asociada a los diuréticos tiazídicos. Si se evidencia una insuficiencia renal progresiva, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento, considerando la interrupción de la terapia con diurético. No se dispone de experiencia en la administración de Atolme Plus a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente. **Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):** Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén. Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética. **Insuficiencia hepática:** Actualmente no hay experiencia con olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática grave. Además, las pequeñas alteraciones en el equilibrio de líquidos y electrolitos durante la terapia con tiazidas pueden precipitar un coma hepático en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. El uso de Atolme Plus está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, colestasis y obstrucción biliar. **Estenosis valvular aórtica o mitral; miocardiopatía hipertrófica obstructiva:** Al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda una especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva. **Aldosteronismo primario:** Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, por lo general, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Atolme Plus en dichos pacientes. **Efectos metabólicos y endocrinos:** El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina o de los antiabiéticos orales en pacientes. Durante el tratamiento con fármacos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente. Los incrementos de los niveles de colesterol y de triglicéridos son efectos adversos asociados al tratamiento con diuréticos tiazídicos. El tratamiento tiazídico puede producir hiperuricemia o precipitar el desarrollo de gota en algunos pacientes. **Desequilibrio electrolítico:** Al igual que en todos los casos en los que el paciente recibe terapia diurética, se deberán efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos en suero a intervalos adecuados. Las tiazidas, incluida la hidrocortolotiazida, pueden causar un desequilibrio hidroelectrolítico (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipodérmica). Signos de advertencia de desequilibrio hidroelectrolítico son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, agitación, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales, como náuseas o vómitos. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis excesiva, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH. Por el contrario, se puede producir hiperpotasemia, debido al antagonismo de los receptores de la angiotensina II (ATI) a causa del componente olmesartán medoxomilo de Atolme Plus, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca, y diabetes mellitus. Se recomienda realizar un control adecuado de los niveles séricos de potasio en pacientes de riesgo. La administración concomitante de Atolme Plus y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio y otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina), debe realizarse con precaución. No hay evidencia de que olmesartán medoxomilo reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. El déficit de cloruros generalmente es leve y normalmente no requiere tratamiento. Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en orina y causar una elevación ligera e intermitente de los niveles de calcio en suero, en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalemia puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. El tratamiento con tiazidas se debe interrumpir antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea. Las tiazidas incrementan la excreción en orina de magnesio, lo cual puede dar lugar a hipomagnesemia. Durante el tiempo caluroso puede producirse hiponatremia dilucional en pacientes que presentan edemas. **Litio:** Al igual que con otros medicamentos que contienen antagonistas de los receptores de la angiotensina II y tiazidas en combinación, no se recomienda el uso concomitante de Atolme Plus y litio. **Enteropatía tipo esprúe:** Con una frecuencia muy rara se han notificado casos de diarrea crónica grave con pérdida de peso considerable en pacientes que toman olmesartán tras pocos meses o hasta años después de haber iniciado el tratamiento, posiblemente causada por una reacción de hipersensibilidad localizada de aparición retardada. En las biopsias intestinales de pacientes se observó, a menudo, atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán, y en ausencia de otras

etiologías, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con olmesartán y no debe reiniciarse. Si la diarrea no mejora en la semana siguiente a la suspensión del tratamiento, debe considerarse asistencia médica especializada (por ej.: gastroenterólogo). **Miopía aguda y glaucoma agudo secundario de ángulo cerrado:** Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrática que resulta en miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a unas semanas tras el comienzo del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión de forma permanente. El tratamiento primario es interrumpir la hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Si la presión intraocular permanece no controlada puede considerarse necesario un tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a las sulfonamidas o penicilinas. **Diferencias étnicas:** El efecto reductor de la presión arterial de olmesartán medoxomilo es algo inferior en los pacientes de raza negra en comparación con los pacientes de otra raza, posiblemente a causa de una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra. **Test antidopaje:** Este medicamento, por contener hidroclorotiazida, puede producir un resultado analítico positivo en los test antidopaje. **Embarazo:** No se debe iniciar tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el embarazo Cuando se diagnosticó un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica. **Otros:** En arterioesclerosis, pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica siempre hay un riesgo de que una disminución excesiva de la presión arterial pueda provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con antecedentes previos. Se ha observado que los diuréticos tiazídicos exacerban o activan el lupus eritematoso sistémico. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida: *Uso concomitante no recomendado.* Litio:** No se recomienda la combinación de Atolme Plus y litio. Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio. ***Uso concomitante con precaución.*** *Baclofeno:* Puede potenciar el efecto antihipertensivo. *Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos:* Los AINE (es decir, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día), inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. En algunos pacientes con la función renal comprometida la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y de fármacos que inhiben la ciclo-oxigenasa puede producir un deterioro adicional de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en las personas mayores. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y, posteriormente de forma periódica. ***Uso concomitante a tener en cuenta.*** *Amifostina:* Puede potenciar el efecto antihipertensivo. *Otros agentes antihipertensivos:* El efecto reductor de la presión arterial de Atolme Plus puede incrementarse con el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos. *Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos:* Pueden potenciar la hipotensión ortostática. **Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán medoxomilo: *Uso concomitante no recomendado.*** *Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren:* 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 aliskiren, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hipertensión y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA. *Medicamentos que afectan a los niveles de potasio:* El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (heparina, inhibidores de la ECA) pueden aumentar el potasio sérico. Si un medicamento que afecta a los niveles de potasio tiene que prescribirse en combinación con Atolme Plus, se aconseja monitorizar los niveles plasmáticos de potasio. *Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares:* La administración concomitante con colestevalem hidrocloruro reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce el 1%. Se debe considerar la administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de colestevalem hidrocloruro. ***Información adicional.*** Se observó una reducción modesta de la biodisponibilidad de olmesartán tras el tratamiento con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio). Olmesartán medoxomilo no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de warfarina, ni sobre la farmacocinética de digoxina. La administración conjunta de olmesartán medoxomilo y pravastatina no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de cada componente en sujetos sanos. No se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por el citocromo P450: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. **Interacciones potenciales relacionadas con hidroclorotiazida: *Uso concomitante no recomendado.*** *Medicamentos que afectan a los niveles de potasio:* El efecto reductor de potasio de la hidroclorotiazida puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (por ejemplo, otros diuréticos kaluriéticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carboxonolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante. ***Uso concomitante con precaución.*** *Salz de calcio:* Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción. Si se prescriben suplementos de calcio, deben controlarse sus niveles plasmáticos y ajustar convenientemente la dosis. *Resinas (Colestiramina y colestipol):* La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico. *Glucósidos digitales:* La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitales. *Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio:* Se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio y del ECG cuando se administre Atolme Plus con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (por ejemplo, glucósidos digitales y antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos) que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular), siendo la hipopotasemia un factor de predisposición para torsades de pointes (taquicardia ventricular): Antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disipiramida). Antiarrítmicos de Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida). Algunos antiopscóticos (por ejemplo, tioridazina, dorpromazina, levomepromizina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, tiaprida, haloperidol, droperidol). Otros (por ejemplo, bepridilo, cisaprida, difenamil, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, pentamida, esparfloxacino, terefenadina, vincamina i.v.). *Relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética (por ejemplo, tubocurarina):* El efecto de los relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética puede ser potenciado por hidroclorotiazida. *Fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperidino):* Aumentan la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico. *Antidiabéticos orales e insulina:* El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del antiabiético. *Metformina:* La metformina debe ser usada con precaución, debido al riesgo de acidosis láctica inducida por posible insuficiencia renal funcional por hidroclorotiazida. *Betabloqueantes y diazóxido:* El efecto hiperglucémico de los betabloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas. *Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina):* El efecto de las aminas presoras puede ser disminuido. *Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (por ejemplo, probenecid, sulfipirazona y alopurinol):* Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol. *Amantadina:* Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina. *Fármacos citotóxicos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato):* Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores. *Salicilatos:* En caso de dosis altas de salicilatos, la hidroclorotiazida puede aumentar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central. *Metildopa:* Se han descrito casos aislados de anemia hemolítica por el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa. *Cisaprodina:* El tratamiento concomitante con cisaprodina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de sus complicaciones como la gota. *Tetraciclina:* La administración concomitante de tetraciclinas y tiazidas aumenta el riesgo de incremento de urea inducido por tetraciclinas. Probablemente, esta interacción no es aplicable a doxiciclina. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo:** No se recomienda el uso de Atolme Plus durante el primer trimestre de embarazo. El uso de Atolme Plus está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tengan un perfil de seguridad establecido para usar durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con bloqueantes de los receptores de la angiotensina. **Lactancia: *Olmesartán medoxomilo.*** No se recomienda Atolme Plus durante la lactancia. La hidroclorotiazida se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Las tiazidas a dosis elevadas producen diuresis intensa y pueden inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de Atolme Plus durante la lactancia. Si se toma Atolme Plus durante la lactancia la dosis debe ser lo más baja posible. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Atolme Plus tiene una pequeña o moderada influencia sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar ocasionalmente mareos o fatiga, lo que puede alterar la capacidad de reacción. **Reacciones adversas.** Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con Olmesartán/Hidroclorotiazida son cefalea (2,9%), mareo (1,9%) y fatiga (1,0%). Hidroclorotiazida puede causar o exacerbar depleción del volumen, lo que puede dar lugar a un desequilibrio electrolítico. Las reacciones adversas de Olmesartán/Hidroclorotiazida de los ensayos clínicos, de los estudios de seguridad tras la autorización y las notificadas de forma espontánea se resumen a continuación, así como las reacciones adversas de los componentes individuales olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida, en base al perfil de seguridad conocido de estas sustancias. Se ha utilizado la siguiente terminología para clasificar la aparición de reacciones adversas: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000). **Infecciones e infestaciones.** *HCTZ.* Rara: Sialoadenitis. **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos).** *HCTZ.* No conocida: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas). **Trastornos de la sangre y del sistema linfático.** *Olmesartán.* Poco frecuente: Trombocitopenia. *HCTZ.* Rara: Anemia aplásica, Depresión de médula ósea, Anemia hemolítica, Leucopenia, Neutropenia/Agranulocitosis, Trombocitopenia. **Trastornos del**

**sistema inmunológico.** *Olmesartán.* Poco frecuente: Reacciones anafilácticas. *HCTZ.* Rara: Reacciones anafilácticas. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** *Olmesartán/HCTZ.* Poco frecuente: Hipercolesterolemia, Hipertriglicidemia, Hiperuricemia. *Olmesartán.* Rara: Hipertensión. Frecuente: Hipertriglicidemia, Hiperuricemia. *HCTZ.* Poco frecuente: Anorexia. Frecuente: Glucosuria, Hipercalcemia, Hiperglicemia, Hipodermia, Hipopotasemia, Hipomagnesemia, Hiponatremia, Hipermielosomatosis. Muy frecuente: Hipercolesterolemia, Hipertriglicidemia, Hiperuricemia. Muy raras: Alcalosis hipodérmica. **Trastornos psiquiátricos.** *HCTZ.* Rara: Apatía, Depresión, Inquietud, Alteraciones del sueño. **Trastornos del sistema nervioso.** *Olmesartán/HCTZ.* Rara: Alteraciones de la conciencia (como pérdida de conciencia). Frecuente: Mareo/aturdimiento, Cefalea. Poco frecuente: Mareo postural, Somnolencia, Síncope. *Olmesartán.* Frecuente: Mareo/aturdimiento, Cefalea. *HCTZ.* Frecuente: Estado confusional, Mareo/aturdimiento. Rara: Convulsiones, Cefalea, Parestesia. Poco frecuente: Pérdida de apetito. **Trastornos oculares.** *HCTZ.* Rara: Disminución de lagrimeo, Visión borrosa transitoria, Xantopsia. No conocida: Miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado. Poco frecuente: Empeoramiento de la miopía existente. **Trastornos del oído y del labirinto.** *Olmesartán/HCTZ.* *Olmesartán/HCTZ.* Rara: Vértigo. **Trastornos cardíacos.** *Olmesartán/HCTZ.* Poco frecuente: Palpitaciones. *Olmesartán.* Poco frecuente: Angina de pecho. Rara: Arritmias cardíacas. **Trastornos vasculares.** *Olmesartán/HCTZ.* Poco frecuente: Hipotensión, Hipotensión ortostática. *Olmesartán.* Rara: Hipotensión. *HCTZ.* Rara: Embolia, Angeitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea), Trombosis. Poco frecuente: Hipotensión ortostática. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.** *Olmesartán/HCTZ.* Poco frecuente: Tos. *Olmesartán.* Frecuente: Bronquitis, Tos, Faringitis, Rinitis. *HCTZ.* Rara: Disnea, Neumonía intersticial, Edema pulmonar. Poco frecuente: Dificultad respiratoria. **Trastornos gastrointestinales.** *Olmesartán/HCTZ.* Poco frecuente: Dolor abdominal, Diarrea, Dispepsia, Náuseas, Vómitos. *Olmesartán.* Frecuente: Dolor abdominal, Diarrea, Dispepsia, Gastroenteritis, Náuseas. Poco frecuente: Vómitos. Muy rara: Enteropatía tipo esprue. *HCTZ.* Frecuente: Dolor abdominal, Estreñimiento, Diarrea, Irritación gástrica, Meteorismo, Náuseas, Vómitos. Rara: Pancreatitis. Muy rara. Ileo paralítico. **Trastornos hepatobiliares.** *HCTZ.* Rara: Colecititis aguda, Ictericia (ictericia colestática intrahepática). **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** *Olmesartán/HCTZ.* Rara: Edema angioneurótico, Urticaria. Poco frecuente: Eczema, Erupción. *Olmesartán.* Poco frecuente: Dermatitis alérgica, Exantema, Prurito, Erupción, Urticaria. Rara: Edema angioneurótico. Poco frecuente: Erupción, Urticaria. *HCTZ.* Rara: Reacciones cutáneas anafilácticas, Reacciones tipo lupus eritematoso cutáneo, Reactivación de lupus eritematoso cutáneo, Necrosis epidérmica tóxica. Poco frecuente: Eritema, Reacciones de fotosensibilización, Prurito, Púrpura, Erupción, Urticaria. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.** *Olmesartán/HCTZ.* Poco frecuente: Artralgia, Dolor de espalda, Espasmos musculares, Mialgia, Dolor de extremidades. *Olmesartán.* Frecuente: Artritis, Dolor de espalda, Dolor óseo. Rara: Espasmos musculares. Poco frecuente: Mialgia. *HCTZ.* Rara: Debilidad muscular, Paresia. **Trastornos renales y urinarios.** *Olmesartán/HCTZ.* Rara: Fallo renal agudo. Poco frecuente: Hematuria. *Olmesartán.* Rara: Fallo renal agudo, Insuficiencia renal. Frecuente: Hematuria. Infección del tracto urinario. *HCTZ.* Rara: Nefritis intersticial, Disfunción renal. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama.** *Olmesartán/HCTZ.* *HCTZ.* Poco frecuente: Disfunción erectil. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** *Olmesartán/HCTZ.* Frecuente: Astenia, Dolor de pecho, Fatiga, Edema periférico. Rara: Malestar. Poco frecuente: Debilidad. *Olmesartán.* Poco frecuente: Astenia, Edema facial, Malestar. Frecuente: Dolor de pecho, Fatiga, Síntomas parecidos a los de la gripe, Dolor, Edema periférico. *Olmesartán.* Rara: Letargia. *HCTZ.* Rara: Fiebre. **Exploraciones complementarias.** *Olmesartán/HCTZ.* Poco frecuente: Aumento de alanina aminotransferasa, Aumento de aspartato aminotransferasa, Aumento de calcio en sangre, Aumento de creatinina en sangre, Aumento de glucosa en sangre, Aumento de lípidos en sangre, Disminución de potasio en sangre, Aumento de potasio en sangre, Aumento de urea en sangre, Aumento de gamma glutamil transferasa. Rara: Disminución del hematocrito en sangre, Disminución de hemoglobina en sangre, Aumento de nitrógeno ureico en sangre, Aumento de ácido úrico en sangre. *Olmesartán.* Rara: Aumento de creatinina en sangre. Frecuente: Aumento de creatina fosfoquinasa en sangre, Aumento de urea en sangre, Aumento de enzimas hepáticas. *HCTZ.* Frecuente: Aumento de creatinina en sangre, Aumento de urea en sangre. *Descripción de determinadas reacciones adversas* Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. Se han notificado casos aislados de rabdomiolisis en asociación temporal con la toma de bloqueantes de los receptores de la angiotensina II. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** 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: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis.** No se dispone de información específica sobre los efectos o tratamiento de la sobredosis con Olmesartán/Hidroclorotiazida. En caso de sobredosis se debe someter al paciente a una cuidadosa monitorización, instaurándose un tratamiento sintomático y de soporte. Las medidas terapéuticas dependen del tiempo que haya transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Entre las medidas se sugiere inducción de emesis y/o lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de la sobredosis. Se deben controlar con frecuencia los electrolitos y la creatinina en suero. Si se produce hipotensión se colocará al paciente en posición supina y se administrará rápidamente suplementos de sal y líquidos. Las manifestaciones más probables de la sobredosis con olmesartán medoxomilo serían hipotensión y taquicardia; también se podría producir bradicardia. La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipodermia) y deshidratación debido a la diuresis excesiva. Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmias cardíacas acentuadas, asociadas con el uso concomitante de glucósidos digitales o ciertos medicamentos antiarrítmicos. No hay información disponible sobre la dializabilidad de olmesartán o hidroclorotiazida. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes. Núcleo del comprimido.** Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Hiprosal de baja sustitución, Estearato cálcico. **Recubrimiento del comprimido.** Sepicoat blanco: Almidón de maíz modificado, Talco, Manitol (E421), Lecitina de soja (E322), Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro amarillo (E172), Óxido de hierro rojo (E172) (solo en los comprimidos de 20 mg/25 mg). **Incompatibilidades.** No procede. **Período de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Blistér de poliamida/aluminio/cloruro de polivinilo - aluminio. Atolme Plus 20 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 14, 28 y 56 comprimidos. Atolme Plus 20 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 14, 28 y 56 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial. 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. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Laboratorios Alter, S.A. C/Mateo Inurria 30-28036 Madrid (España). **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsable por el S.N.S. **PRESENTACIONES Y PVP:** Atolme Plus 20 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película: envase con 28 comprimidos (PVP IVA: 10,10 €). Atolme Plus 20 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película: envase con 28 comprimidos (PVP IVA: 10,10). Para más información, consulte la ficha técnica completa o al Departamento Médico de Laboratorios Alter, S.A. Tfno. 91359 20 00. Noviembre 2018 (V3).

**ATOLME PLUS 40 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG. ATOLME PLUS 40 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG.**

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Atolme Plus 40 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de olmesartán medoxomilo y 12,5 mg de hidroclorotiazida. Atolme Plus 40 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de olmesartán medoxomilo y 25 mg de hidroclorotiazida. **Excipiente(s) con efecto conocido:** Atolme Plus 40 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG. Cada comprimido recubierto con película contiene 488,7 mg de lactosa monohidrato y 1,585 mg de lecitina de soja. Atolme Plus 40 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG. Cada comprimido recubierto con película contiene 476,2 mg de lactosa monohidrato y 1,585 mg de lecitina de soja. **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes adultos cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con 40 mg de olmesartán medoxomilo en monoterapia. **Posología y forma de administración.** **Posología. Adultos.** La dosis recomendada de es de un comprimido al día. Para mayor comodidad, los pacientes que tomen olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida en comprimidos por separado, pueden cambiar a los comprimidos de Atolme Plus 40 mg/12,5 mg y Atolme Plus 40 mg/25 mg que contengan la misma dosis de cada componente. Atolme Plus se puede tomar con o sin alimentos. *Personas de edad avanzada (65 años o mayores).* En personas de edad avanzada se recomienda la misma dosis de la combinación que en adultos. La presión arterial deberá ser controlada cuidadosamente. **Insuficiencia renal.** Atolme Plus está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). La dosis máxima de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30 – 60 ml/min) es de 20 mg una vez al día, dada la limitada experiencia con dosis superiores en este grupo de pacientes, y se aconseja una monitorización periódica. Por lo tanto, Atolme Plus 40 mg/12,5 mg y Atolme Plus 40 mg/25 mg está contraindicado en todos los estadios de la insuficiencia renal. **Insuficiencia hepática.** Atolme Plus debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Se recomienda un control cuidadoso de la presión arterial y de la función renal en pacientes con insuficiencia hepática que estén siendo tratados con diuréticos y/o otros medicamentos antihipertensivos. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se recomienda una dosis inicial de 10 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día, y la dosis máxima no debe superar los 20 mg diarios. No se dispone de experiencia con olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, Atolme Plus no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, así como enolestasis y obstrucción biliar. **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Atolme Plus en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles. **Forma de administración.** El comprimido se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido. El comprimido no se debe masticar y se debe tomar a la misma hora cada día **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes o a otros fármacos derivados de sulfonamida (hidroclorotiazida es un derivado de sulfonamida). Insuficiencia renal grave (Clcr < 30 ml/min). Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática. Insuficiencia hepática grave, colestasis y trastornos obstructivos biliares. Segundo y tercer trimestre del embarazo. El uso concomitante de Atolme Plus con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²). Este medicamento contiene lecitina de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuate o a la soja. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Cáncer de piel no-melanoma:** Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un

posible mecanismo del CPNM. Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

**Depleción de volumen intravasular:** Puede producirse hipertensión sintomática, especialmente tras la primera dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio, debido a un tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Estos trastornos se deben corregir antes de administrar Atolme Plus. **Otras condiciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:** En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependan principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azoemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda. **Hipertensión renovascular:** El riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal es mayor cuando los pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o con estenosis de la arteria renal en caso de un único riñón funcionante, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona. **Insuficiencia renal y trasplante de riñón:** Atolme Plus no se debe usar en pacientes con insuficiencia renal grave (Clcr  $\geq$  30 ml/min). No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Clcr  $\geq$  30 ml/min,  $<$  60 ml/min). No obstante, en dichos pacientes Atolme Plus se debe administrar con precaución y se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. En pacientes con insuficiencia renal se puede producir azoemia asociada a los diuréticos tiazídicos. Si se evidencia una insuficiencia renal progresiva, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento, considerando la interrupción de la terapia con diurético. Por lo tanto, Atolme Plus 40 mg/12,5 mg y Atolme Plus 40 mg/25 mg están contraindicados en todos los estadios de la insuficiencia renal. No se dispone de experiencia en la administración de Atolme Plus a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente.

**Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):** Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén. **Insuficiencia hepática:** Actualmente no hay experiencia con olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática grave. Además, las pequeñas alteraciones en el equilibrio de líquidos y electrolitos durante la terapia con tiazidas pueden precipitar un coma hepático en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. El uso de Atolme Plus está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, colelstasis y obstrucción biliar. **Estenosis valvular aórtica o mitral; miocardiopatía hipertrofica obstructiva:** Al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda una especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral o con miocardiopatía hipertrofica obstructiva. **Aldosteronismo primario:** Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, por lo general, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Atolme Plus en dichos pacientes. **Efectos metabólicos y endocrinos:** El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de insulina o de los antihipertéuticos orales en pacientes. Durante el tratamiento con fármacos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente. Los incrementos de los niveles de colesterol y de triglicéridos son efectos adversos asociados al tratamiento con diuréticos tiazídicos. El tratamiento tiazídico puede producir hiperuricemia o precipitar el desarrollo de gota en algunos pacientes. **Desequilibrio electrolítico:** Al igual que en todos los casos en los que el paciente recibe terapia diurética, se deberán efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos en suero a intervalos adecuados. Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio hidroelectrolítico (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Signos de advertencia de desequilibrio hidroelectrolítico son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, agitación, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales, como náuseas o vómitos. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis excesiva, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH. Por el contrario, se puede producir hiperpotasemia, debido al antagonismo de los receptores de la angiotensina II (ATI) a causa del componente olmesartán medoxomilo de Atolme Plus, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca, y diabetes mellitus. Se recomienda realizar un control adecuado de los niveles séricos de potasio en pacientes de riesgo. La administración concomitante de Atolme Plus y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio y otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina), debe realizarse con precaución. No hay evidencia de que olmesartán medoxomilo reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. El déficit de cloruros generalmente es leve y normalmente no requiere tratamiento. Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en orina y causar una elevación ligera e intermitente de los niveles de calcio en suero, en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. El tratamiento con tiazidas se debe interrumpir antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea. Las tiazidas incrementan la excreción en orina de magnesio, lo cual puede dar lugar a hipomagnesemia. Durante el tiempo caluroso puede producirse hiponatremia dilucional en pacientes que presentan edemas. **Litio:** Al igual que con otros medicamentos que contienen antagonistas de los receptores de la angiotensina II y tiazidas en combinación, no se recomienda el uso concomitante de Atolme Plus y litio. **Enteropatía tipo espúrie:** Con una frecuencia muy rara se han notificado casos de diarrea crónica grave con pérdida de peso considerable en pacientes que toman olmesartán tras pocos meses o hasta años después de haber iniciado el tratamiento, posiblemente causada por una reacción de hipersensibilidad localizada de aparición retardada. En las biopsias intestinales de pacientes se observó, a menudo, atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán, y en ausencia de otras etiologías, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con olmesartán y no debe reiniciarse. Si la diarrea no mejora en la semana siguiente a la suspensión del tratamiento debe considerarse asistencia especializada (por ej.: gastroenterólogo). **Miopia aguda y glaucoma agudo secundario de ángulo cerrado:** Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrática que resulta en miopia aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a unas semanas tras el comienzo del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión de forma permanente. El tratamiento médico o quirúrgico interrumpe la hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Si la presión intraocular permanece no controlada puede considerarse necesario un tratamiento inmediato o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a las sulfonamidas o penicilinas. **Diferencias étnicas:** El efecto reductor de la presión arterial de olmesartán medoxomilo es algo inferior en los pacientes de raza negra en comparación con los pacientes de otra raza, posiblemente a causa de una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra. **Test antidopaje:** Este medicamento, por contener hidroclorotiazida, puede producir un resultado analítico positivo en los test antidopaje. **Embarazo:** No se debe iniciar tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica. **Otros:** En arteriosclerosis, en pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica siempre hay un riesgo de que una disminución excesiva de la presión arterial pueda provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con antecedentes previos. Se ha observado que los diuréticos tiazídicos exacerban o activan el lupus eritematoso sistémico. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida: Uso concomitante no recomendado. Litio:** No se recomienda la combinación de Atolme Plus y litio. Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio. **Uso concomitante con precaución. Baclofeno:** Puede potenciar el efecto antihipertensivo. **Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos:** Los AINE (es decir, ácido acetilsalicílico ( $>$  3 g/día), inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. En algunos pacientes con la función renal comprometida la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y de fármacos que inhiben la ciclo-oxigenasa puede producir un deterioro adicional de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en las personas mayores. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y, posteriormente de forma periódica. **Uso concomitante a tener en cuenta. Amifostina:** Puede potenciar el efecto antihipertensivo. **Otros agentes antihipertensivos:** El efecto reductor de la presión arterial de Atolme Plus puede incrementarse con el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos. **Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepressivos:** Pueden potenciar la hipotensión ortostática. **Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán medoxomilo: Uso concomitante no recomendado. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén:** 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 solo agente con efecto sobre el SRAA. **Medicamentos que afectan a las niveles de potasio:** El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (heparina, inhibidores de la ECA) pueden aumentar el potasio sérico. Si un medicamento que afecta a los niveles de potasio tiene que prescribirse en combinación con Atolme Plus, se aconseja monitorizar los niveles plasmáticos de potasio. **Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares:** La administración concomitante con colesevelam hidrocloreuro reduce la

exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce el t½. Se debe considerar la administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de colesevelam hidrocloreuro. **Información adicional.** Se observó una reducción modesta de la biodisponibilidad de olmesartán tras el tratamiento con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio). Olmesartán medoxomilo no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de warfarina, ni sobre la farmacocinética de digoxina. La administración conjunta de olmesartán medoxomilo y pravastatina no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de cada componente en sujetos sanos. No se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por el citocromo P450: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. **Interacciones potenciales relacionadas con hidroclorotiazida: Uso concomitante no recomendado. Medicamentos que afectan a los niveles de potasio:** El efecto reductor de potasio de la hidroclorotiazida puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (por ejemplo, otros diuréticos caluréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante. **Uso concomitante con precaución. Sales de calcio:** Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción. Si se prescriben suplementos de calcio, deben controlarse sus niveles plasmáticos y ajustar convenientemente la dosis. **Resinas (Colestraminam y colestipol):** La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico. **Glucosidos digitales:** La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitales. **Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio:** Se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio y del ECG cuando se administre Atolme Plus con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (por ejemplo, glucósidos digitales y antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos) que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular), siendo la hipopotasemia un factor de predisposición para torsades de pointes (taquicardia ventricular): Antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida), Antiarrítmicos de Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida). Algunos antihipertensivos (por ejemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sulfopiridol, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol). Otros (por ejemplo, bepridilo, cisaprida, difenamil, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, pentamidina, sulfafloxacino, terfenadina, vincamina i.v.). **Relajantes no despoliarizantes de la musculatura esquelética (por ejemplo, tubocurarina):** El efecto de los relajantes no despoliarizantes de la musculatura esquelética puede ser potenciado por hidroclorotiazida. **Fármacos anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, biperidino):** Aumentan la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico. **Antihipertéuticos orales e insulina:** El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del antihipertéutico. **Metformina:** La metformina debe ser usada con precaución, debido al riesgo de acidosis láctica inducida por posible insuficiencia renal funcional por hidroclorotiazida. **Betabloqueantes y diazóxido:** El efecto hiperglucémico de los betabloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas. **Aminas presoras (por ejemplo, noreadrenalina):** El efecto de las aminas presoras puede ser disminuido. **Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (por ejemplo, probenecid, sulfipirazona y alopurinol):** Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol. **Amanatadina:** Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amanatadina. **Fármacos citotóxicos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato):** Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores. **Salicilatos:** En caso de dosis altas de salicilatos, la hidroclorotiazida puede aumentar el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central. **Metilidopa:** Se han descrito casos aislados de anemia hemolítica por el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa. **Ciclosporina:** El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de sus complicaciones como la gota. **Tetraciclinas:** La administración concomitante de tetraciclinas y tiazidas aumenta el riesgo de incremento de urea inducido por tetraciclinas. Probablemente, esta interacción no es aplicable a doxiciclina. **Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo:** No se recomienda el uso de Atolme Plus durante el primer trimestre de embarazo. El uso de Atolme Plus está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tengan un perfil de seguridad establecido para usar durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con bloqueantes de los receptores de la angiotensina. **Lactancia: Olmesartán medoxomilo:** No se recomienda Atolme Plus durante la lactancia. La hidroclorotiazida se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Las tiazidas a dosis elevadas producen diuresis intensa y pueden inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de Atolme Plus durante la lactancia. Si se toma Atolme Plus durante la lactancia la dosis debe ser lo más baja posible. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Atolme Plus tiene una pequeña o moderada influencia sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar ocasionalmente mareos o fatiga, lo que puede alterar la capacidad de reacción. **Reacciones adversas.** Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con Olmesartán/Hidroclorotiazida son cefalea (2,9%), mareo (1,9%) y fatiga (1,0%). Hidroclorotiazida puede causar o exacerbar depleción del volumen, lo que puede dar lugar a un desequilibrio electrolítico. Las reacciones adversas de Olmesartán/Hidroclorotiazida de los ensayos clínicos, de los estudios de seguridad tras la autorización y las notificadas de forma espontánea se resumen a continuación, así como las reacciones adversas de los componentes individuales olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida, en base al perfil de seguridad conocido de estas sustancias. Se ha utilizado la siguiente terminología para clasificar la aparición de reacciones adversas: 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). **Infecciones e infestaciones.** HCTZ. Rara: Sialoadenitis. **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos).** HCTZ. No conocida: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas). **Trastornos de la sangre y del sistema linfático.** Olmesartán. Poco frecuente: Trombocitopenia. HCTZ. Rara: Anemia aplásica, Depleción de médula ósea, Anemia hemolítica, Leucopenia, Neutropenia/Agranulocitosis, Trombocitopenia. **Trastornos del sistema inmunológico.** Olmesartán. Poco frecuente: Reacciones anafilácticas. HCTZ. Rara: Reacciones anafilácticas. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Olmesartán/HCTZ. Poco frecuente: Hiperclosterolemia, Hipertigliceridemia, Hiperuricemia. Olmesartán. Rara: Hiperpotasemia. Frecuente: Hipertigliceridemia, Hiperuricemia. HCTZ. Poco frecuente: Anorexia. Frecuente: Glucosuria, Hipercalcemia, Hiperglicemia, Hipocloremia, Hipopotasemia, Hipomagnesemia, Hiponatremia, Hiperamilasemia. Muy frecuente: Hiperclosterolemia, Hipertigliceridemia, Hiperuricemia. Muy raras: Alcalosis hipoclorémica. **Trastornos psiquiátricos.** HCTZ. Rara: Apatía, Depresión, inquietud, Alteraciones del sueño. **Trastornos del sistema nervioso.** Olmesartán/HCTZ. Rara: Alteraciones de la conciencia (como pérdida de conciencia). Frecuente: Mareo/ataurdimiento, Cefalea. Poco frecuente: Mareo postural, Somnolencia, Síncopa. Olmesartán. Frecuente: Mareo/ataurdimiento, Cefalea. HCTZ. Frecuente: Estado confusional. Mareo/ataurdimiento. Rara: Convulsiones, Cefalea. Parestesia. Poco frecuente: Pérdida de apetito. **Trastornos oculares.** HCTZ. Rara: Disminución de lagrimeo, Visión borrosa transitoria, Xantopsia. No conocida: Miopia aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado. Poco frecuente: Empeoramiento de la miopia existente. **Trastornos del oído y del laberinto.** Olmesartán/HCTZ.-Olmesartán. HCTZ. Rara: Vértigo. **Trastornos cardíacos.** Olmesartán/HCTZ. Poco frecuente: Palpitaciones. Olmesartán. Poco frecuente: Angina de pecho. Rara: Arritmias cardíacas. **Trastornos vasculares.** Olmesartán/HCTZ. Poco frecuente: Hipotensión, Hipotensión ortostática. Olmesartán. Rara: Hipotensión. HCTZ. Rara: Embolia, Angéitis necrosante (vasculitis, vasculitis cutánea), Trombosis. Poco frecuente: Hipotensión ortostática. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.** Olmesartán/HCTZ. Poco frecuente: Tos. Olmesartán. Frecuente: Bronquitis, Tos, Faringitis, Rinitis. HCTZ. Rara: Disnea, Neumonía intersticial, Edema pulmonar. Poco frecuente: Dificultad respiratoria. **Trastornos gastrointestinales.** Olmesartán/HCTZ. Poco frecuente: Dolor abdominal, Diarrea, Dispepsia, Náuseas, Vómitos. Olmesartán. Frecuente: Dolor abdominal, Diarrea, Dispepsia, Gastroenteritis, Náuseas. Poco frecuente: Vómitos. Muy rara: Enteropatía tipo espúrie. HCTZ. Frecuente: Dolor abdominal, Estreñimiento, Diarrea, Irritación gástrica, Meteorismo, Náuseas, Vómitos. Rara: Pancreatitis. Muy rara. Ileo paralítico. **Trastornos hepatobiliares.** HCTZ. Rara: Colelstitis aguda, Ictericia (ictericia colestática intrahepática). **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Olmesartán/HCTZ. Rara: Edema angioneurótico, Urticaria. Poco frecuente: Eczema, Erupción. Olmesartán. Poco frecuente: Dermatitis alérgica, Exantema, Prurito, Erupción, Urticaria. Rara: Edema angioneurótico. Poco frecuente: Erupción, Urticaria. HCTZ. Rara: Reacciones cutáneas anafilácticas, Reacciones tipo lupus eritematoso cutáneo, Reactivación de lupus eritematoso cutáneo, Necrosis epidérmica tóxica. Poco frecuente: Eritema, Reacciones de fotosensibilidad, Prurito, Púrpura, Erupción, Urticaria. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.** Olmesartán/HCTZ. Poco frecuente: Artralgia, Dolor de espalda, Espasmos musculares, Mialgia, Dolor de extremidades. Olmesartán. Frecuente: Artritis, Dolor de espalda, Dolor óseo. Rara: Espasmos musculares. Poco frecuente: Mialgia. HCTZ. Rara: Debilidad muscular, Paresia. **Trastornos renales y urinarios.** Olmesartán/HCTZ. Rara: Fallo renal agudo. Poco frecuente: Hematuria. Olmesartán. Rara: Fallo renal agudo, Insuficiencia renal. Frecuente: Hematuria. Infección del tracto urinario. HCTZ. Rara: Nefritis intersticial, Disfunción renal. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama.** Olmesartán/HCTZ.- HCTZ. Poco frecuente: Disfunción eréctil. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Olmesartán/HCTZ. Frecuente: Astenia, Dolor de pecho, Fatiga, Edema periférico. Rara: Malestar. Poco frecuente: Debilidad. Olmesartán. Poco frecuente: Astenia, Edema facial, Malestar. Frecuente: Dolor de pecho, Fatiga, Síntomas parecidos a los de la gripe, Dolor, Edema periférico. Olmesartán. Rara: Letargia. HCTZ. Rara: Fiebre. **Exploraciones complementarias.** Olmesartán/HCTZ. Poco frecuente: Aumento de alanina aminotransferasa, Aumento de aspartato aminotransferasa, Aumento de calcio en sangre, Aumento de creatinina en sangre, Aumento de glucosa en sangre, Aumento de lípidos en sangre, Disminución de potasio en sangre, Aumento de potasio en sangre, Aumento de urea en sangre, Aumento de gamma glutamil transferasa. Rara: Disminución del hematocrito en sangre, Disminución de hemoglobina en sangre, Aumento de nitrógeno ureico en sangre, Aumento de ácido úrico en sangre. Olmesartán. Rara: Aumento de creatinina en sangre. Frecuente: Aumento de creatina fosfoquinasa en sangre, Aumento de urea en sangre, Aumento de enzimas hepáticas. HCTZ. Frecuente: Aumento de creatinina en sangre, Aumento de urea en sangre. *Descripción de determinadas reacciones adversas.* Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. Se han notificado casos aislados de rabdomiólisis en asociación temporal con la toma de bloqueantes de los receptores de la angiotensina II. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** 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: https://www.notificaram.es. **Sobredosis.** No se dispone de información específica sobre los efectos o tratamiento de la sobredosis con Olmesartán/Hidroclorotiazida. En caso de sobredosis se

debe someter al paciente a una cuidadosa monitorización, instaurándose un tratamiento sintomático y de soporte. Las medidas terapéuticas dependen del tiempo que haya transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Entre las medidas se sugiere inducción de emesis y/o lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de la sobredosis. Se deben controlar con frecuencia los electrolitos y la creatinina en suero. Si se produce hipotensión se colocará al paciente en posición supina y se administrará rápidamente suplementos de sal y líquidos. Las manifestaciones más probables de la sobredosis con olmesartán medoxomilo serían hipotensión y taquicardia; también se podría producir bradicardia. La sobredosis con hidrocortizoida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipodermemia) e hidratación debida a la diuresis excesiva. Los signos y síntomas más comunes de la sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipotensión puede dar lugar a espasmos musculares y/o arritmias cardíacas acentuadas, asociadas con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o ciertos medicamentos antiarrítmicos. No hay información disponible sobre la dializabilidad de olmesartán o hidrocortizoida. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido. Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Hiprosol de baja sustitución, Estearato cálcico. **Recubrimiento del comprimido.** Sepicoat blanco: Almidón de maíz modificado, Talco, Manitol (E421), Lecitina de soja (E322), Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro rojo (E172) (solo en los comprimidos de 40 mg/25 mg), Óxido de hierro amarillo (E172) (solo en los comprimidos de 40 mg/12,5 mg). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Blister de poliamida/aluminio/doruro de polivinilo - aluminio. Atolme Plus 40 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 14, 28 y 56 comprimidos. Atolme Plus 40 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 14, 28 y 56 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial. 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. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Laboratorios Alter, S.A. C/Mateo Inurria 30-28036 Madrid (España). **CONDICIONES DE PREVENCIÓN:** Con receta médica. Reembolsable por el S.N.S. **PRESENTACIONES Y PVP:** ATOLME PLUS 40 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película: envase con 28 comprimidos (PVP IVA: 20,18). ATOLME PLUS 40 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película: envase con 28 comprimidos (PVP IVA: 20,18). Para más información, consulte la ficha técnica completa o al Departamento Médico de Laboratorios Alter, S.A. Tfno. 91359 20 00. Noviembre 2018 (V3).

#### ALBIS comprimidos recubiertos con película EFG.

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Albis 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg y 40 mg/10 mg. Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg o 40 mg de olmesartán medoxomilo y 5 o 10 mg de Amlodipino (amlodipino besilato). **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de la hipertensión esencial. Olmesartán medoxomilo/amlodipino está indicado en pacientes adultos cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con olmesartán medoxomilo o amlodipino en monoterapia. **Posología y forma de administración.** *Posología. Adultos.* La dosis recomendada es de 1 comprimido al día. Se recomienda la titulación gradual de los componentes individuales, antes de cambiar a la combinación a dosis fija. Cuando sea clínicamente apropiado, se puede considerar el cambio directo de la monoterapia a la combinación a dosis fija. Albis se puede tomar con o sin alimentos. *Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores).* En pacientes de edad avanzada generalmente no se requiere un ajuste de la dosis, pero el aumento de la dosis debe realizarse con precaución. Si es necesario aumentar hasta la dosis máxima de 40 mg de olmesartán medoxomilo al día, se debe controlar minuciosamente la presión arterial. *Insuficiencia renal.* La dosis máxima de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Cl<sub>r</sub> de 20 - 60 ml/min) es de 20 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día, dada la limitada experiencia con dosis superiores en este grupo de pacientes. No se recomienda el uso de olmesartán/amlodipino en pacientes con insuficiencia renal grave (Cl<sub>r</sub> < 20 ml/min). Se aconseja el seguimiento de los niveles de potasio y creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada. *Insuficiencia hepática.* Olmesartán/amlodipino debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se recomienda una dosis inicial de 10 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día, y la dosis máxima no debe superar los 20 mg diarios. No se dispone de experiencia con olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática grave. El uso de olmesartán/amlodipino está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. *Población pediátrica.* No se ha establecido la seguridad y eficacia de olmesartán medoxomilo/amlodipino en niños y adolescentes menores de 18 años. **Forma de administración.** El comprimido se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido (por ejemplo, un vaso de agua). El comprimido no se debe masticar y se deben tomar a la misma hora cada día. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de dihidropiridina o a alguno de los excipientes. Segundo y tercer trimestre del embarazo. Insuficiencia hepática grave u obstrucción biliar. El uso concomitante de olmesartán medoxomilo/amlodipino con medicamentos que contienen aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Debido al componente amlodipino, olmesartán medoxomilo/amlodipino también está contraindicado en pacientes con: Hipotensión grave. Shock (incluyendo shock cardiogénico). Obstrucción del conducto de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, estenosis aórtica severa). Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocárdio. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** *Pacientes con hipovolemia o depleción de sodio.* Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la primera dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio, debido a un tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Estos trastornos se deben corregir antes de administrar olmesartán medoxomilo/amlodipino, o se recomienda una supervisión médica al comienzo del tratamiento. *Otras condiciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.* En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependan principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda. *Hipertensión renovascular.* El riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal es mayor cuando los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis unilateral en caso de un único riñón funcional, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona. *Insuficiencia renal y trasplante de riñón.* Se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y creatinina cuando olmesartán medoxomilo/amlodipino se utilice en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo/amlodipino en pacientes con insuficiencia renal grave (Cl<sub>r</sub> < 20 ml/min). No se dispone de experiencia en la administración de olmesartán medoxomilo/amlodipino a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente o a pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (i.e. aclaramiento de creatinina < 12 ml/min). *Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).* Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén. Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética. *Insuficiencia hepática.* La exposición a amlodipino y olmesartán medoxomilo es mayor en los pacientes con insuficiencia hepática. El uso de olmesartán medoxomilo/amlodipino está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. *Hiperpotasemia.* Puede producirse hiperpotasemia durante el tratamiento, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca. Se recomienda una estrecha vigilancia de los niveles séricos de potasio en los pacientes de riesgo. El uso concomitante con suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.), debe realizarse con precaución y con la supervisión frecuente de los niveles de potasio. *Litio.* Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no se recomienda el uso concomitante de olmesartán medoxomilo/amlodipino y litio. *Estenosis valvular aórtica o mitral; miocardiopatía hipertrofica obstructiva.* Debido al componente amlodipino de olmesartán medoxomilo/amlodipino, al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda una especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica, o mitral o con miocardiopatía hipertrofica obstructiva. *Aldosteronismo primario.* Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, por lo general, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo/amlodipino en dichos pacientes. *Insuficiencia cardíaca.* En pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina se ha asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser tratados con precaución. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo de amlodipino 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. Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que puede aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad. *Enteropatía tipo espúrie.* Con una frecuencia muy rara se han notificado casos de diarrea crónica grave con pérdida de peso considerable en pacientes que toman olmesartán tras pocos meses o hasta años después de haber iniciado el tratamiento. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento, éste debe ser interrumpido inmediatamente y no debe ser reiniciado. *Diferencias étnicas.* El efecto reductor de la presión arterial de olmesartán medoxomilo/amlodipino es algo inferior en los pacientes de raza negra en comparación con los pacientes de otra raza. *Pacientes de edad avanzada.* En pacientes de edad avanzada, el incremento de la dosis se debe realizar con precaución. *Embarazo.* No se debe iniciar tratamiento con antagonistas de la angiotensina II durante el embarazo. Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, con un perfil de seguridad establecido que permita su uso durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con antagonistas de la angiotensina II. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica. *Otros.* Al igual que con cualquier medicamento antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad coronaria isqué-

mica o enfermedad cerebrovascular isquémica podría provocar un infarto de miocárdio o un accidente cerebrovascular. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** *Interacciones potenciales relacionadas con la combinación olmesartán medoxomilo/amlodipino:* **Uso concomitante a tener en cuenta.** *Otros medicamentos antihipertensivos.* El efecto reductor de la presión arterial de olmesartán medoxomilo/amlodipino puede incrementarse con el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos (por ejemplo, alfa bloquantes, diuréticos). *Interacciones potenciales relacionadas con el componente olmesartán/amlodipino:* **Uso concomitante no recomendado.** *Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén.* 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 solo agente con efecto sobre el SRAA. *Medicamentos que afectan los niveles de potasio.* El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina, inhibidores de la ECA) puede aumentar el potasio sérico. Si un medicamento que afecta a los niveles de potasio debe prescribirse en combinación con olmesartán medoxomilo/amlodipino, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio. *Litio.* Se han descrito aumentos reversibles de la concentración sérica de litio y casos de toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y, raramente, con antagonistas de la angiotensina II. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de olmesartán medoxomilo/amlodipino y litio. Si fuera necesario el uso concomitante de olmesartán medoxomilo/amlodipino y litio, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio. **Uso concomitante con precaución.** *Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2, el ácido acetilsalicílico (> 3 g/día), y los AINEs no selectivos.* Cuando los antagonistas de la angiotensina II se administran simultáneamente con AINES, puede producirse una atenuación del efecto antihipertensivo. Por otra parte, el uso concomitante de antagonistas de la angiotensina II y los AINE puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal y puede dar lugar a un aumento del potasio sérico. Por lo tanto, se recomienda la vigilancia de la función renal al inicio de este tipo de terapia concomitante, así como una hidratación adecuada del paciente. *Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares.* La administración concomitante con colesevelam hidrocloruro, agente secuestrador de ácidos biliares, reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce el T<sub>1/2</sub>. La administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro, disminuye el efecto de la interacción de los medicamentos. Se debe considerar la administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro. *Información adicional.* Se observó una reducción moderada de la biodisponibilidad de olmesartán tras el tratamiento con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio). Olmesartán medoxomilo no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de warfarina, ni sobre la farmacocinética de digoxina. La administración conjunta de olmesartán medoxomilo y pravastatina no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de cada componente en sujetos sanos. Olmesartán no produjo *in vitro* efectos inhibitorios clínicamente relevantes en las enzimas humanas del citocromo P450: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, y no tuvo o fue mínimo el efecto inductor sobre la actividad del citocromo P450 de rata. No se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 anteriormente citadas. **Interacciones potenciales relacionadas con el componente amlodipino de olmesartán/amlodipino: Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino.** *Inhibidores del 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. El efecto clínico de estas variaciones en la farmacocinética puede ser más pronunciado en pacientes de edad avanzada. Existe un mayor riesgo de hipotensión. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes y puede requerirse 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 hipotensor. Dantroleno (perfusión intravenosa): En animales, tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso, se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia. 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.** El efecto reductor de la presión arterial de amlodipino se suma al efecto reductor de la presión arterial de otros medicamentos antihipertensivos. En estudios clínicos de interacción, amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, o warfarina. Simvastatina: la administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento de un 77% en la exposición a simvastatina comparado con la administración sola. En pacientes tratados con amlodipino, el límite de la dosis de simvastatina es de 20 mg al día. Tacrolimus: existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimus cuando éste se administra de forma conjunta con amlodipino. Para evitar la toxicidad de 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. Ciclosporina: La administración conjunta de olmesartán medoxomilo/amlodipino con ciclosporina puede aumentar la exposición a ciclosporina. Se deben monitorizar los niveles valle de ciclosporina durante su uso concomitante y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario. **Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No existen datos sobre el uso de olmesartán medoxomilo/amlodipino en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva en animales con olmesartán medoxomilo/amlodipino. **Olmesartán medoxomilo (principio activo de olmesartán medoxomilo/amlodipino).** No se recomienda el uso de antagonistas de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo. El uso de los antagonistas de la angiotensina II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. Los datos epidemiológicos, respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de ECA durante el primer trimestre de embarazo, no han sido concluyentes; no obstante, no se puede excluir un pequeño incremento del riesgo. Mientras no haya datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con antagonistas de la angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, con un perfil de seguridad establecido que permita su uso durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con antagonistas de la angiotensina II. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica. Es conocido que la exposición a la terapia con antagonistas de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce en el ser humano toxicidad fetal (descenso de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperkalemia). Si se ha producido exposición a antagonistas de la angiotensina II desde el segundo trimestre de embarazo, se recomienda un control ecográfico de la función renal y del cráneo. Los recién nacidos cuyas madres han tomado antagonistas de la angiotensina II deben ser cuidadosamente vigilados por hipotensión. **Amlodipino (principio activo de olmesartán medoxomilo/amlodipino).** Los datos sobre un número limitado de embarazos expuestos no indican que amlodipino u otros antagonistas de los receptores de calcio tengan un efecto nocivo sobre la salud del feto. Sin embargo, puede haber un riesgo de retraso en el parto y prolongación del trabajo del mismo. Como consecuencia de ello, no se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo/amlodipino durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo. **Lactancia.** Olmesartán se excreta en la leche de ratas lactantes. No obstante, se desconoce si olmesartán se excreta en la leche humana. Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartilica del 3 al 7%, con un máximo del 15%. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes. No se recomienda olmesartán medoxomilo/amlodipino durante la lactancia, siendo preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en la lactancia de los recién nacidos o de niños prematuros. **Fertilidad.** Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Los pacientes tratados con antihipertensivos pueden sufrir a veces mareo, dolor de cabeza, náusea o fatiga que pueden afectar la capacidad de reacción. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento. **Reacciones adversas.** Olmesartán medoxomilo/amlodipino. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con olmesartán medoxomilo/amlodipino son edema periférico (11,3%), dolor de cabeza (5,3%) y mareo (4,5%). Se ha utilizado la terminología siguiente para clasificar la aparición de las reacciones adversas: muy frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Trastornos de la sangre y del sistema linfático.** *Leucopenia.* Amlodipino: Muy rara. *Trombocitopenia.* Olmesartán: Poco frecuente. Amlodipino: Muy rara. **Trastornos del sistema inmunológico. Reacción alérgica/Hipersensibilidad al medicamento.** Combinación olmesartán/amlodipino: Rara. Amlodipino: Muy rara. *Reacción anafiláctica.* Olmesartán: Poco frecuente. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** *Hiper glucemia.* Amlodipino: Muy rara. *Hiperpotasemia.* Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. Olmesartán: Rara. *Hipertrigliceridemia.* Olmesartán: Frecuente. *Hiperuricemia.* Olmesartán: Frecuente. *Trastornos psiquiátricos.* **Trastornos psiquiátricos. Confusión.** Amlodipino: Rara. Amlodipino: Poco frecuente. *Insomnio.* Amlodipino: Poco frecuente. *Irritabilidad.* Amlodipino: Poco frecuente. *Disminución de la libido.* Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. *Cambios de humor (incluyendo ansiedad).* Amlodipino: Poco frecuente. **Trastornos del sistema nervioso. Mareo.** Combinación olmesartán/amlodipino: Frecuente. Olmesartán: Frecuente. Amlodipino: Frecuente. *Disgeusia.* Amlodipino: Poco frecuente. *Cefalea.* Combinación olmesartán/amlodipino: Frecuente. Olmesartán: Frecuente. Amlodipino: Frecuente (especialmente al inicio del tratamiento). *Hipertonía.* Amlodipino: Muy rara. *Hipotesia.* Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. Amlodipino: Poco frecuente. *Letargia.* Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. *Parestesia.* Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. Amlodipino: Poco frecuente. *Neuropatía periférica.* Amlodipino: Muy rara. *Mareo postural.* Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. *Trastornos del sueño.* Amlodipino: Poco frecuente. *Somnolencia.* Amlodipino: Frecuente. *Sincope.* Combinación olmesartán/amlodipino: Rara. Amlodipino: Poco frecuente. *Tembor.* Amlodipino: Poco frecuente. *Trastorno extrapiramidal.* Amlodipino: No conocida. **Trastornos oculares.** *Trastornos*



visuales (incluyendo diplopía). Amlodipino: Frecuente. **Trastornos del oído y del laberinto.** Tinnitus. Amlodipino: Poco frecuente. **Vértigo.** Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. Olmesartán: Poco frecuente. **Trastornos cardíacos.** Angina de pecho. Olmesartán: Poco frecuente. Amlodipino: Poco frecuente (incluyendo agravación de la angina de pecho). **Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular).** Amlodipino: Poco frecuente. **Infarto de miocardio.** Amlodipino: Muy rara. **Palpitaciones.** Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. Amlodipino: Frecuente. **Taquicardia.** Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. **Trastornos vasculares.** Hipotensión. Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. Olmesartán: Rara. Amlodipino: Poco frecuente. **Hipotensión ortostática.** Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. **Rubor.** Combinación olmesartán/amlodipino: Rara. Amlodipino: Frecuente. **Vasculitis.** Amlodipino: Muy rara. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.** Bronquitis. Olmesartán: Frecuente. **Tos.** Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. Olmesartán: Frecuente. Amlodipino: Poco frecuente. **Disnea.** Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. Amlodipino: Frecuente. **Faringitis.** Olmesartán: Frecuente. Amlodipino: Poco frecuente. **Rinitis.** Olmesartán: Frecuente. **Trastornos gastrointestinales.** Dolor abdominal. Olmesartán: Frecuente. Amlodipino: Frecuente. **Alteración de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento).** Amlodipino: Frecuente. **Estreñimiento.** Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. **Diarrea.** Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. Olmesartán: Frecuente. **Sequedad de boca.** Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. Amlodipino: Poco frecuente. **Dispepsia.** Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. Olmesartán: Frecuente. Amlodipino: Frecuente. **Gastritis.** Amlodipino: Muy rara. **Gastroenteritis.** Olmesartán: Frecuente. **Hiperplasia gingival.** Amlodipino: Muy rara. **Náusea.** Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. Olmesartán: Frecuente. Amlodipino: Frecuente. **Pancreatitis.** Amlodipino: Muy rara. **Dolor abdominal superior.** Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. **Vómitos.** Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. Olmesartán: Poco frecuente. Amlodipino: Poco frecuente. **Enteropatía tipo esprúe.** Olmesartán: Muy rara. **Trastornos hepatobiliares.** Aumento de las enzimas hepáticas. Amlodipino: Muy rara sobre todo en casos de colestasis. **Hepatitis.** Amlodipino: Muy rara. **Ictericia.** Amlodipino: Muy rara. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Alopecia. Amlodipino: Poco frecuente. **Edema angioneurótico.** Olmesartán: Rara. Amlodipino: Muy rara. **Dermatitis alérgica.** Olmesartán: Poco frecuente. **Eritema multiforme.** Amlodipino: Muy rara. **Exantema.** Olmesartán: Poco frecuente. Amlodipino: Poco frecuente. **Dermatitis exfoliativa.** Amlodipino: Muy rara. **Hiperhidrosis.** Amlodipino: Poco frecuente. **Fotosensibilidad.** Amlodipino: Muy rara. **Prurito.** Olmesartán: Poco frecuente. Amlodipino: Poco frecuente. **Púrpura.** Amlodipino: Poco frecuente. **Edema de Quincke.** Amlodipino: Muy rara. **Erupción.** Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. Olmesartán: Poco frecuente. Amlodipino: Poco frecuente. **Decoloración de la piel.** Amlodipino: Poco frecuente. **Síndrome de Stevens-Johnson.** Amlodipino: Muy rara. **Necrólisis epidérmica tóxica (NET).** Amlodipino: No conocida. **Urticaria.** Combinación olmesartán/amlodipino: Rara. Olmesartán: Poco frecuente. Amlodipino: Poco frecuente. **Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo.** Hinchazón del tobillo. Amlodipino: Frecuente. **Artralgia.** Amlodipino: Poco frecuente. **Artritis.** Olmesartán: Frecuente. **Dolor de espalda.** Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. Olmesartán: Frecuente. Amlodipino: Poco frecuente. **Espasmos musculares.** Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. Olmesartán: Rara. Amlodipino: Frecuente. **Mialgia.** Olmesartán: Poco frecuente. Amlodipino: Poco frecuente. **Dolor en las extremidades.** Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. **Dolor ósea.** Olmesartán: Frecuente. **Trastornos renales y urinarios.** Insuficiencia renal aguda. Olmesartán: Rara. **Hematuria.** Olmesartán: Frecuente. **Aumento de la frecuencia miccional.** Amlodipino: Poco frecuente. **Trastornos de la micción.** Amlodipino: Poco frecuente. **Nocturia.** Amlodipino: Poco frecuente. **Polaquiuria.** Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. **Insuficiencia renal.** Olmesartán: Rara. **Infección del tracto urinario.** Olmesartán: Frecuente. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama.** Disfunción erectil/impotencia. Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. Amlodipino: Poco frecuente. **Ginecomastia.** Amlodipino: Poco frecuente. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración.** Astenia. Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. Olmesartán: Poco frecuente. Amlodipino: Frecuente. **Dolor de pecho.** Olmesartán: Frecuente. Amlodipino: Poco frecuente. **Edema facial.** Combinación olmesartán/amlodipino: Rara. Olmesartán: Poco frecuente. **Fatiga.** Combinación olmesartán/amlodipino: Frecuente. Olmesartán: Frecuente. Amlodipino: Frecuente. **Síntomas gripales.** Olmesartán: Frecuente. **Letargia.** Olmesartán: Rara. **Malestar.** Olmesartán: Poco frecuente. Amlodipino: Poco frecuente. **Edema.** Combinación olmesartán/amlodipino: Frecuente. Amlodipino: Muy frecuente. **Dolor.** Olmesartán: Frecuente. Amlodipino: Poco frecuente. **Edema periférico.** Combinación olmesartán/amlodipino: Frecuente. Olmesartán: Frecuente. **Edema con fovea.** Combinación olmesartán/amlodipino: Frecuente. **Exploraciones complementarias.** Aumento de creatinina en sangre. Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. Olmesartán: Rara. **Aumento de creatinina fosfoquinasa en sangre.** Olmesartán: Frecuente. **Disminución de potasio en sangre.** Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. **Aumento de urea en sangre.** Olmesartán: Frecuente. **Aumento de ácido úrico en sangre.** Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. **Aumento de gamma glutamil transferasa.** Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. **Disminución de peso.** Amlodipino: Poco frecuente. **Aumento de peso.** Amlodipino: Poco frecuente. Se han notificado casos aislados de rabdomiólisis en la asociación temporal con la toma de bloqueantes de los receptores de la angiotensina II. Se han notificado casos aislados de síndrome extrapiramidal en pacientes tratados con amlodipino. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** 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: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis.** **Síntomas.** Las manifestaciones más probables de la sobredosificación de olmesartán/amlodipino son hipotensión y taquicardia; también se podría producir bradicardia en caso de estimulación vagal. La sobredosis con amlodipino puede conducir a una vasodilatación periférica excesiva con hipotensión marcada y posiblemente una taquicardia refleja. Se ha notificado hipotensión sistémica marcada y potencialmente prolongada, incluyendo shock con resultado de muerte. **Tratamiento.** Si la ingesta es reciente, se puede considerar el lavado gástrico. En individuos sanos, la administración de carbón activado inmediatamente o hasta 2 horas después de la ingesta de amlodipino puede reducir considerablemente la absorción de amlodipino. La hipotensión clínicamente significativa, requiere el apoyo cardiovascular activo, incluyendo la monitorización del corazón y de la función pulmonar, elevación de las extremidades, y control del volumen circulante y de la excreción de orina. Un vasoconstrictor puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato de calcio puede ser de utilidad para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio. Como amlodipino está altamente unido a proteínas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno. No hay información sobre la dializabilidad de olmesartán. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** **Núcleo del comprimido:** Almidón de maíz pregelatinizado, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio. **Recubrimiento del comprimido.** Opadry Y-1-7000: contiene hipromelosa, dióxido de titanio (E171) y macrogol 400. Óxido de hierro amarillo (E172) (sólo en Albis 40 mg/5 mg). Óxido de hierro rojo (E172) (sólo en Albis 40 mg/10 mg). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Blisters de OPA/aluminio/PVC – aluminio (Alu-Alu). Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos con película. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial. 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. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Laboratorios Alter, S.A. C/ Mateo Inurria 30-28036 Madrid (España). **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Reembolsable por el S.N.S. **PRESENTACIONES Y PVP:** Albis 20 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: envase 28 comprimidos (PVP IVA: 10,72 €). Albis 40 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: envase 28 comprimidos (PVP IVA: 21,43 €). Albis 40 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: envase 28 comprimidos (PVP IVA: 21,43 €). Para más información, consulte la ficha técnica completa o al Departamento Médico de Laboratorios Alter, S.A. Tel. 91 359 20 00. Agosto 2018 (V01).





 **Albis**  
Olmesartán + Amlodipino

 **Atolme**  
OLMESARTÁN

 **Atolme**  
OLMESARTÁN + HIDROCLOROTIAZIDA **plus**

 **Thervan**  
ATORVASTATINA

 **ARROX**  
Rosuvastatina

 **Azibe**  
Ezetimiba



Material destinado al profesional sanitario

CARDIOCOVID MAYO 2020

Patrocinado por:

 **ALTER MÉDICA**