

2ª ENTREGA

# IMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DEL SARS-COV2



Implicaciones post covid

Dr. Daniel Prieto Mateos

*Especialista en cardiología.*

*Hospital Universitario HM Puerta del Sur.*

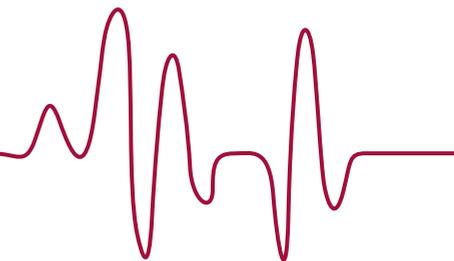




# Índice

INTRODUCCIÓN	04
IMPORTANCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES	06
SUMERGIÉNDOSE EN LA FISIOPATOLOGÍA	08
¿LOS INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA PERJUDICAN EN LA COVID-19?	12
POSIBLES MECANISMOS DE LESIÓN CARDÍACA	14
LA TORMENTA PERFECTA: SISTEMA INMUNE, CITOCINAS Y COVID-19	16
LESIONES CARDÍACAS AGUDAS	18
MIOCARDITIS: ¿EXISTE?	20
INSUFICIENCIA CARDÍACA Y COVID-19	22
ARRITMIAS Y COVID-19	23
TROMBOSIS/ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	25
SOBRE LAS MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES A LARGO PLAZO	27
LA IMPORTANCIA DE LOS BIOMARCADORES	28
¿EXISTEN HALLAZGOS ESPECÍFICOS EN EL ECG?	30
¿ES NECESARIO EL ECOCARDIOGRAMA?	31
ACERCA DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA	33
DAÑOS COLATERALES	34
¿UN CONFINAMIENTO SIN CONSECUENCIAS SECUNDARIAS?	38
IDEAS PARA TENER EN CUENTA DE CARA AL FUTURO	41
BIBLIOGRAFÍA	42

# INTRODUCCIÓN



El siguiente documento es la continuación del ya realizado previamente, a la luz de nuevos trabajos y evidencia científica acumulados en los meses siguientes a la declaración de pandemia por la OMS a finales de marzo por el SARS-CoV-2; se han revisado algunos apartados descritos en el trabajo previo y expandido con algunas explicaciones, aparte de incluir referencias más actualizadas.

Actualmente (*septiembre 2020*) persiste la pandemia que causa el COVID-19, por el momento **se sigue sin tener un tratamiento curativo, aunque se están desarrollando diferentes vacunas.**

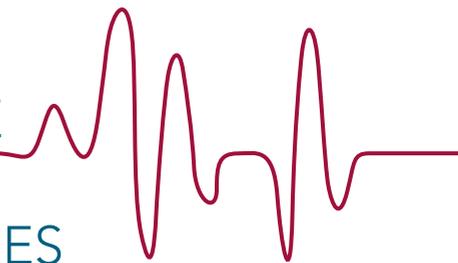
El COVID-19 está ejerciendo un impacto global sin precedentes en la salud pública y la prestación de atención médica, por la necesidad de camas de hospitalización, de cuidados intensivos, de equipos de soporte respiratorio y ventilación mecánica.

Todo esto ha conllevado a la **reorganización de los recursos hospitalarios** de las diferentes especialidades médicas. También han ganado importancia los **equipos de protección individual** para el personal sanitario en contacto directo con pacientes infectados por SARS-CoV-2.

Estas estas consideraciones han supuesto que exista una balanza con un equilibrio difícil, por una parte la atención de pacientes COVID-19 en diferentes escenarios, y por otro lado otras emergencias y patologías que pueden amenazar la vida.

El desequilibrio a favor de una priorización excesiva del tratamiento del COVID-19, ha supuesto un **daño colateral para el trato de otras patologías** que presentan una gran incidencia, y cuyo descuido aumenta la mortalidad y los ingresos hospitalarios, tales **como las enfermedades cardiovasculares**, aparte de la **relación indirecta, también encontramos una directa entre el SARS-CoV-2 y el sistema cardiovascular** de lo que hablaremos en este documento.

# IMPORTANCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES



Los pacientes con factores de riesgo cardiovasculares se han identificado como **poblaciones vulnerables con mayor morbilidad y mortalidad.**

Estos factores son<sup>1-4</sup>:

- Edad avanzada
- Diabetes
- Hipertensión
- Obesidad
- Enfermedad cardiovascular y cerebrovascular establecida.

Actualmente el 22% de las personas del mundo, lo que supone aproximadamente 1.700 millones con intervalo de incertidumbre de 1.000-2.400 millones, tienen un trastorno subyacente que se vincula a un aumento del riesgo de COVID-19 de cursar de manera más grave. Datos del CDC sobre vigilancia de casos, muestran que trastornos subyacentes están vinculados a un incremento de >12% en el riesgo de mortalidad por COVID-19. 400 millones (6%) tienen  $\geq 2$  factores, con un intervalo de incertidumbre de 200 a 700 millones. Estos factores de riesgo aumentan con la edad, suponiendo un 10% hacia los 25 años de edad y llegando hasta un 66% hacia los 70 años<sup>5</sup>.

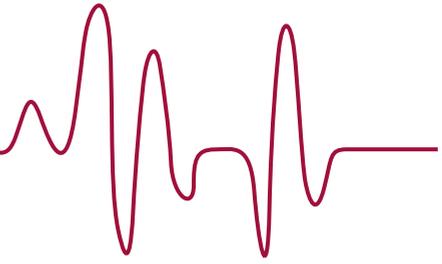
**En el caso de la edad**, la letalidad como hemos comentado, se incrementa con los años.

- *Verity y colaboradores* estimaron que la tasa de letalidad en China fue de 0,32% en pacientes <60 años en comparación con el 6,4% en pacientes mayores de 60 años<sup>6</sup>.
- En un estudio italiano la letalidad varió de 0% en menores de 30 años, incrementándose al 3,5% para la edad de 60 a 69 años y llegando al 20% para mayores de 80 años<sup>7</sup>. También se confirma esta tendencia en un estudio estadounidense<sup>8</sup>.

Por otro lado, el SARS-CoV-2 no solo produce una neumonía viral, una proporción considerable de pacientes puede desarrollar una lesión cardíaca en el contexto de COVID-19, que presagia un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria<sup>1</sup>.

Aparte de las complicaciones trombóticas arteriales y venosas que se presentan como **síndromes coronarios agudos (SCA) y tromboembolismo venoso (TEV)**, **la miocarditis juega un papel importante en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda (IC)**. Además, se ha informado que una amplia gama de arritmias, complican el curso del COVID-19, incluidos los posibles efectos proarrítmicos del tratamiento médico dirigido al COVID-19 y enfermedades asociadas.

# SUMERGIÉNDOSE EN LA FISIOPATOLOGÍA



El SARS-CoV-2 a través de su proteína spike S, utiliza el ECA2 del pulmón como un receptor esencial para la entrada en las células y proteasas celulares del huésped de las células alveolares de tipo II.

Esta proteína S del SARS-CoV2 está formada por una serina proteasa celular transmembrana, TMPRSS2, que permite la fusión de las membranas viral y de la célula<sup>9-12</sup>.

Además de las células alveolares tipo II de los pulmones, el ECA2 se expresa en la superficie de las células endoteliales coronarias, los cardiomiocitos, fibroblastos cardíacos, vasos y enterocitos del tracto gastrointestinal<sup>13-14</sup>.

La ECA2 es una enzima involucrada en la vía del sistema renina-angiotensina aldosterona, al igual que la ECA son enzimas homólogas que forman parte de la familia de las ECA de las dipeptidil y mono-peptidil carboxipeptidasas, respectivamente, pero con diferentes funciones en el sistema renina-angiotensina.

- La ECA2 tiene un dominio catalítico 42% idéntico a ECA<sup>15</sup>.
- La ECA escinde la angiotensina I en angiotensina II, que a su vez se une y activa los receptores de angiotensina II tipo 1 y tipo 2.
- La activación de los receptores tipo 1 produce efectos vasoconstrictores, proinflamatorios y prooxidativos.

- En cambio, la función fisiológica de la ECA2 es la conversión enzimática de angiotensina II en el heptapéptido Ang-(1-7) que se une a los receptores MAS que, al contrario que los receptores de angiotensina tipo 1, tienen efectos vasodilatadores, antifibróticos y antihipertróficos<sup>16</sup>. Es de destacar que la angiotensina-(1-7) puede también sintetizarse por vías alternativas.

La ECA2 también tiene una afinidad más débil por la angiotensina I y puede convertirla en angiotensina 1-9 no peptídica, lo que limita la síntesis de angiotensina II por la ECA y tiene efectos vasodilatadores a través de la estimulación del receptor de angiotensina II tipo 2.

Por tanto, la ECA2 puede contrarrestar los efectos adversos de la angiotensina II con efectos vasodilatadores, antiinflamatorios, antioxidantes y antifibróticos<sup>16-18</sup>.

La ECA se produce en el tejido pulmonar y se libera por la circulación pulmonar. Aunque sus efectos en la circulación sistémica están bien estudiados, falta información sobre su actividad en la microcirculación pulmonar.

El SARS-CoV-2 se transmite principalmente a través del tracto respiratorio por gotitas, secreciones respiratorias y contacto directo. Dentro del citoplasma de la célula huésped, el ARN del genoma viral se libera y se replica dando lugar al ARN genómico recién formado, que se procesa en vesículas que contienen viriones que se fusionan con la membrana celular para liberar el virus.

En la infección por SARS-CoV2, **la actividad de ECA2 parece estar regulada a la baja**<sup>19</sup>. La regulación a la baja de ECA2 puede ser el resultado de la activación de ADAM-17 / TACE por la proteína espiga del SARS, que se sabe que escinde y libera ECA2, y/o de la endocitosis del complejo ligando/receptor y la posterior degradación intracelular<sup>20,21</sup>.

Esto conduce a un equilibrio Ang II / Ang-(1-7) desfavorable<sup>22</sup>, se sabe que la angiotensina-(1-7) juega un papel protector crucial contra la inflamación pulmonar, dado que este heptapéptido inhibe la apoptosis alveolar, limita la síntesis de citocinas y atenúa la activación de las células endoteliales y la pérdida de la función barrera y termina produciendo el edema<sup>23</sup> por lo que probablemente juega un papel patógeno en la lesión pulmonar grave y la insuficiencia respiratoria en COVID-19<sup>24</sup>.

De manera fisiológica, la manipulación de fluidos a través de la barrera alveolo-capilar está modulada por mecanismos celulares y moleculares de iones y transposición de fluidos. La superficie alveolar se limpia continuamente por el exceso de líquido a través de la actividad de los canales de sodio epiteliales independientes de la energía y las acuaporinas<sup>25</sup>. Luego, el líquido se transpone mediante bombas de ATP Na + / K + al compartimento vascular.

Estas vías protectoras son esenciales para mantener seca la superficie alveolar y garantizar el intercambio de gases.

Se sabe que en la insuficiencia cardíaca pueden estar en riesgo por una serie de estímulos hemodinámicos, inflamatorios y de factores de crecimiento típicos<sup>26,27</sup>. La fibrosis intersticial y la remodelación capilar, sobrevienen cuando el líquido desencadena la cascada inflamatoria y la reacción del tejido conectivo<sup>28</sup>.

De una manera parecida, la infección por SARS-CoV-2 desafía e interrumpe específicamente los mecanismos protectores finos del transporte regulador de iones, y precipita la cascada inflamatoria edematosa<sup>29</sup>.

Se ha demostrado en **estudios realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca**, que el **bloqueo del sistema renina-angiotensina**, especialmente los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (observado con enalapril y con una tendencia positiva pero no estadísticamente significativa con losartán), **promueven un efecto protector sobre la inflamación**, dado que son facilitadores sobre la difusión del gas de la membrana alveolar-capilar.

Este efecto estaría mediado por una alta producción de angiotensina-(1-7) inducida por ECA2 y una baja angiotensina II<sup>30-32</sup>.

El bloqueo del sistema renina-angiotensina aumenta la sobreexpresión de ECA2 y, en condiciones libres de SARS-CoV-2, existe una fuerte justificación de que el ECA2 puede mediar estos efectos beneficiosos<sup>33,34</sup>.

En los modelos experimentales de ratones modificados genéticamente que sufren una lesión pulmonar aguda, han documentado una regulación negativa de la proteína ECA2 al unirse a su proteína S, y esta pérdida conduce a un efecto capilar con fugas a través de la estimulación del receptor de angiotensina II tipo 1. Curiosamente, la cepa inactivada de ECA2 exhibió la peor respuesta edematosa e inflamatoria y el pretratamiento con ECA2 humano recombinante exógeno atenuaron la insuficiencia pulmonar aguda en ratones ECA2 knockout, así como en ratones de tipo salvaje<sup>35</sup>.

En observaciones experimentales adicionales, en ratones adultos expuestos a 95% de oxígeno durante 72h, mostraron una reducción significativa en la expresión / actividad de ECA2 pulmonar y un aumento de la relación angiotensina II / angiotensina (1-7).

También se ha demostrado que la activación de la ECA2 puede reducir la gravedad de la lesión pulmonar hiperóxica al inhibir la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo, y que la ECA2 puede inhibir la NF-κB y activar las vías Nrf2 / HO-1 / NQO1, que pueden estar involucradas en el mecanismo subyacente<sup>36</sup>.

# ¿LOS INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA PERJUDICAN EN LA COVID-19?



En el COVID-19 los ECA2 podrían tener efectos opuestos.

Por un lado se ha teorizado un efecto perjudicial de los IECA/ARA II debido a la regulación en alza de la ECA2; esta regulación también la encontramos en pacientes con enfermedad cardiovascular y diabetes<sup>37,41</sup>. Esto se basa en hallazgos de modelos experimentales<sup>37,39</sup>, muestras de tejido del miocardio de pacientes con insuficiencia cardíaca terminal<sup>38,41</sup> y utilizando ensayos de niveles plasmáticos de ECA2<sup>40,42</sup>.

Por lo tanto la teoría dice que aumentaría la susceptibilidad al COVID-19, al aumentar la carga viral en las células, propiciando y agravando la infección<sup>43,45</sup>. De acuerdo con esta hipótesis, que aún no ha sido probada, se expresaron inquietudes con respecto a la administración de IECA/ARA II, como causa de sobrerregulación de la ECA2<sup>46-49</sup>. Esta alerta aparentemente tenía sentido, esto provocó la duda de si se debían retirar estos tratamientos en los pacientes que los estaban tomando, propagándose por redes sociales este mensaje alarmante. Lo que ocasionó que **la mayoría de las principales sociedades profesionales internacionales de cardiología**, incluido el Colegio Americano de Cardiología, la Asociación Estadounidense del Corazón, la Sociedad Estadounidense de Insuficiencia Cardíaca y la Sociedad Europea de Cardiología, **reaccionaran recomendando mantener el tratamiento con IECA o ARA II** en los pacientes que los necesitaran, independientemente del riesgo de COVID-19 o infección según las guías de práctica clínica, dado que los datos obtenidos en pacientes con COVID-19 eran muy preliminares y no eran suficientes para contrarrestar todo el peso de la evidencia acumulada sobre el efecto beneficioso del bloqueo del eje renina angiotensina aldosterona en todo tipo de problemas cardiovasculares<sup>50,51</sup>.

Pero en dirección opuesta los IECA y los ARA II por una doble inhibición aumentan la expresión de la ECA2, que como se ha comentado anteriormente tiene efectos vasodilatadores, antiinflamatorios y antifibróticos.

En segundo lugar, la ECA2 está regulada negativamente por la infección por SARS-CoV-2, y esto puede potenciar la liberación de angiotensina II y favorecer la estimulación del receptor de angiotensina II tipo 1, debido a la pérdida de sus efectos contrarreguladores. Por lo tanto, la ECA2 puede tener un papel protector, y el aumento de la actividad de la angiotensina II secundaria a su regulación a la baja puede ser un mecanismo importante que conduce a lesiones cardíacas y/ o pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y otras complicaciones del COVID-19<sup>35,48,52</sup>. Según esta segunda hipótesis, **los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pueden tener efectos protectores con respecto al daño orgánico relacionado con COVID-19.**

A favor de esta teoría, existen modelos experimentales donde los ARA II pueden tener influencia protectora<sup>53,54</sup>. Datos disponibles de muestras de sangre sugieren que no existe asociación entre los niveles circulantes de ECA2 y el uso de antagonistas del SRAA<sup>55</sup>.

También se disponen estudios que no muestran asociación de IECAS o ARA II con mortalidad hospitalaria, como en un estudio observacional de más de 8.910 pacientes de 169 hospitales en Asia, Europa y América del Norte<sup>54</sup>, incluso estudios en dónde el uso de **IECA/ARA II se asocia con un menor riesgo de infección por COVID-19<sup>56-63</sup>, o complicaciones graves o muertes por infección por COVID-19<sup>64-66</sup>** aunque en estos últimos estudios no se realizó un análisis separado del uso de IECA frente a ARA II. Existe un metaanálisis que mantiene lo comentado, una menor mortalidad con el uso de inhibidores de SRAA, este metaanálisis está compuesto de siete estudios para IECA y un estudio para ARA-II<sup>67</sup>.

# POSIBLES MECANISMOS DE LESIÓN CARDÍACA



Aunque el SARS-CoV2 cause principalmente una enfermedad respiratoria, los **pacientes pueden desarrollar lesión cardíaca aguda**<sup>67</sup>.

Los posibles mecanismos subyacentes a la lesión cardíaca siguen siendo poco claros y plausiblemente de múltiples etiologías.

Algunos de ellos pueden ser de manera directa por el virus y su regulación positiva con el ECA2 expresado en el corazón y vasos coronarios<sup>68,69</sup>, otros secundarios a la enfermedad pulmonar, ya que conduce a una mayor carga de trabajo cardíaco y puede ser especialmente problemático en pacientes con cardiopatía previa.

Las diferentes vías de lesión serían:

- Cambios agudos en la demanda y oferta de miocardio debido a taquicardia, hipotensión e hipoxemia que resultan en infarto de miocardio tipo 2<sup>70</sup>. En concreto la hipoxemia se asocia con un mayor estrés oxidativo con producción de especies reactivas de oxígeno, acidosis intracelular, daño mitocondrial y muerte celular<sup>70-73</sup>.
- Ateromatosis aguda en un medio trombótico e inflamatorio inducido por el virus causando síndrome coronario agudo.

- Microtrombos difusos o lesión vascular que provocan disfunción microvascular.
- Miocardiopatía relacionada con el estrés (síndrome de *Tako-tsubo*).
- Tormenta de citocinas hiperinflamatorias que terminan en una lesión miocárdica no isquémica.

Todas ellas difíciles de distinguir desde el punto de vista clínico en el contexto de una enfermedad crítica<sup>74</sup>. También **el reposo prolongado en cama**, otra consecuencia general de la infección grave, **predispone a eventos tromboembólicos**<sup>73</sup>.

# LA TORMENTA PERFECTA: SISTEMA INMUNE, CITOCINAS Y COVID-19



Aproximadamente de 7 a 10 días después del inicio del COVID-19, puede ocurrir una respuesta hiperinflamatoria con liberación masiva de citocinas (tormenta de citocinas).

Los mecanismos inflamatorios y la activación de las respuestas inmunitarias, subyacen a una amplia gama de ECV, entre las que se incluyen la **aterosclerosis, la IC y la hipertensión**<sup>75,76</sup>.

El SARS-CoV-2 puede utilizar el grupo de diferenciación 209 (CD209) como receptor a través del cual puede entrar en las células, éste se expresa en macrófagos que promueven la invasión del virus en células inmunes en tejidos cardíacos y vasculares<sup>77</sup>.

COVID-19 se asocia con una depleción de linfocitos T CD4 + y CD8 + causada por una reacción inmune y/o por infección viral directa, con predominio de neutrófilos y macrófagos inmunes innatos. La activación ineficaz de los linfocitos T CD8 + citotóxicos y los linfocitos T natural killer, favorece la persistencia del virus, dado que son un pilar de la inmunidad antiviral, y además existe una activación adicional de macrófagos inespecíficos y una liberación masiva de citocinas.

## La disfunción de las células T CD8 se ha relacionado con el desarrollo de enfermedad cardiovascular<sup>78</sup>.

Dentro del aumento sistémico de citocinas encontraríamos IL-6, IL-2, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, ligando de la quimiocina 10 CXC (CXCL10), ligando 2 de quimiocinas (ligando CC), y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$ <sup>79</sup> que corresponde a las características de un síndrome de liberación de citocinas. Esta **respuesta inflamatoria anormal** que puede provocar el COVID-19 es probablemente la principal causa de neumonía por COVID-19 y SDRA y **puede ser la causa de insuficiencia cardíaca aguda, así como otras complicaciones como eventos tromboembólicos, insuficiencia renal, shock e insuficiencia multiorgánica**<sup>2,79-82</sup>.

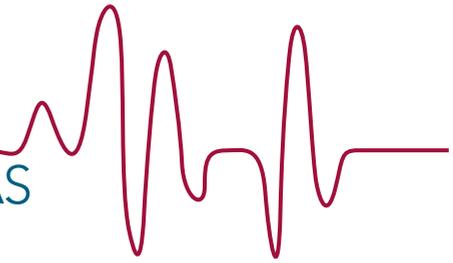
También en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) con COVID-19, el aumento de la mortalidad podría explicarse por este mecanismo, ya que la activación inflamatoria y el estrés oxidativo están presentes en estos pacientes y pueden predisponerlos a una evolución clínica más grave una vez infectados<sup>83,84</sup>.

Se ha encontrado una relación entre complicaciones mayores y aumento de mortalidad en pacientes con elevación persistente de los marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva, el dímero D, la ferritina, la interleucina-6<sup>79-82</sup>.

Por otro lado en el contexto de la hiperinflamación, se observó una correlación entre el aumento de los marcadores inflamatorios y el daño miocárdico, como causa de disfunción cardíaca<sup>2,81</sup>. En este punto habría que preguntar si los fármacos activos sobre la función endotelial, como las estatinas y los IECA o los ARA II pueden resultar beneficiosos<sup>85</sup>.

También podemos encontrar inflamación en endotelio vascular causando trombosis e infartos, se observaron en biopsias y hallazgos histológicos post-mortem que mostraron endotelitis linfocítica con cuerpos apoptóticos y estructuras de inclusión viral en múltiples órganos, incluidos los pulmones<sup>86</sup>, el corazón, los riñones y el intestino<sup>85,87,88</sup>.

# LESIONES CARDÍACAS AGUDAS



Con la experiencia acumulada con el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (**SARS**) y el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (**MERS**), sabemos que **se asocian a comorbilidades y complicaciones cardiovasculares**<sup>89,90</sup>.

Estos virus pertenecen a la familia de los coronavirus. En concreto las complicaciones cardíacas comunes del SARS fueron hipotensión, miocarditis, arritmias y muerte súbita cardíaca<sup>91,92</sup>. También el MERS se asoció con miocarditis e IC<sup>91</sup>. **La infección por COVID-19 parece tener manifestaciones cardíacas comparables.**

**La lesión miocárdica durante el COVID-19 puede ser asintomática** y sólo detectarse mediante marcadores de laboratorio. Los estudios observacionales de pacientes hospitalizados con COVID-19, han detectado lesión miocárdica a través de los **niveles de troponina** y la definieron como su aumento por encima del límite de referencia superior del percentil 99. Pero también se pueden encontrar **anomalías electrocardiográficas o disfunción miocárdica**, esto parece ser prevalente en subgrupos de pacientes hospitalizados con COVID-19<sup>2,80,81</sup>. Sin embargo, tanto la epidemiología en todo el espectro clínico de pacientes con COVID -19 y los mecanismos de la lesión aguda, siguen siendo inciertos.

Los niveles de troponina cardíaca aumentaron en un 8% a un 12% de los casos de COVID-19 no seleccionados<sup>2,71,79-81,93</sup> y su porcentaje se elevó hasta un 23% a 33% en pacientes críticamente enfermos, con un incremento adicional en aquellos con enfermedades cardíacas concomitantes<sup>69,71,80,94</sup>.

**En otros casos, la afectación cardíaca puede ser sintomática**, ocasionando dolor torácico que puede sugerir isquemia o miocarditis, palpitaciones, incluso IC aguda.

En dos series diferentes **la IC fue una de las principales causas de muerte más frecuentes después del SDRA y la sepsis<sup>80,95</sup>**. En la serie de Zhou y colaboradores<sup>80</sup>, la IC se desarrolló en el 23% de los pacientes, el 52% en los no supervivientes frente al 12% de supervivientes.

En modelos multivariantes ajustados, la lesión cardíaca se asoció de forma significativa e independiente con la mortalidad (hazard ratio [HR]: 4.26)<sup>81</sup>.

**Por lo tanto la lesión miocárdica puede ser un marcador importante de la gravedad de la enfermedad y de pronóstico adverso en COVID-19.**

# MIOCARDITIS: ¿EXISTE?



Algunos cardiólogos cuestionan la verdadera frecuencia de miocarditis por SARS-CoV-2, o incluso si hay una prueba definitiva de que el virus produzca miocarditis, y esto se debe a que las biopsias endomiocárdicas y las necropsias, pruebas de confirmación de referencia, han sido escasas y distantes entre sí.

Aunque un estudio publicado el 30 de junio de 2020, afirmaba que el coronavirus puede infectar las células cardíacas en una placa de laboratorio<sup>96</sup>.

Esta **controversia sobre su existencia** puede derivar de la forma en que se define la miocarditis. Con base en los criterios de Dallas histológicos se tiene que tener evidencia de infiltrado inflamatorio miocárdico, con la que no se cuenta actualmente sistemáticamente, asociado con degeneración y necrosis de origen no isquémico, con los cuales contamos.

Por otra parte, hay datos de daño cardíaco inducido por inflamación en la microvasculatura coronaria y el endotelio, dado que los pericitos vasculares pueden estar en riesgo de entrada viral debido a la expresión de ECA2.

De hecho, un estudio patológico mostró evidencia directa de invasión viral y apoptosis resultante en células epiteliales de varios órganos, usando microscopía electrónica<sup>85</sup>. Entre dos pacientes que se sometieron a biopsia endomiocárdica, los criterios de miocarditis aguda se cumplieron solo en un caso<sup>97</sup>. En el otro caso, SARS-CoV-2 se mostró aunque dentro de los macrófagos, pero no en los cardiomiocitos, y la biopsia mostró solo inflamación miocárdica intersticial de bajo grado, y cambios inespecíficos de los miocitos cardíacos con lisis miofibrilar y gotitas de lípidos<sup>98</sup>.

En otra serie de casos de necropsias de tres pacientes con COVID-19, mostraron infección de la célula endotelial en el corazón, e inflamación endotelial difusa, pero ningún signo de miocarditis linfocítica<sup>85</sup>. Por lo tanto la biopsia endomiocárdica puede mostrar diferentes grados de inflamación miocárdica y necrosis miocárdica limitada o ausente<sup>69,87,97-99</sup>.

En la miocarditis característica hay abundantes linfocitos y focos de inflamación en el miocardio, pero la COVID-19 es inusual, por cuanto estos linfocitos no son tan exuberantes.

Podría ser por las **cifras bajas de linfocitos** que se presentan **hasta en 80% de los pacientes**, además que los pacientes de **edad más avanzada**, que al principio constituían la mayor parte de los casos de COVID-19 grave, tienen menos respuesta de linfocitos T.

**Cuanto más baja sea la cifra de linfocitos peor será el pronóstico** y más altas las probabilidades de que vaya a ocurrir una tormenta de citocinas. **Y esto tal vez sea el motivo de que la miocarditis sospechada en pacientes con COVID-19 sea atípica**, pues los linfocitos, de hecho, están suprimidos y en cambio hay más vasculitis.

Ha sido difícil que los investigadores aislen el genoma de muestras de necropsias, debido a la degradación del ARN antes de la autopsia y al uso de fijación de los tejidos con formalina antes de la extracción de ARN<sup>88</sup>.

Por lo tanto, estos **datos muestran que el virus puede residir en corazón, pero no prueban que tenga un papel patogénico directo**<sup>100,101</sup>.

Aunque pueden existir algunos casos de miocarditis directa relacionada con el virus, varios mecanismos distintos de la infección viral por sí sola son responsables de la lesión miocárdica en la mayoría de los pacientes como el SDRA que está relacionada con el estrés o con las altas concentraciones de citocinas circulantes<sup>1,100-103</sup>.

# INSUFICIENCIA CARDÍACA Y COVID-19



En el COVID-19, la IC, o el empeoramiento de la disfunción cardíaca, puede desarrollarse como consecuencia de varios mecanismos, no mutuamente excluyentes, tales como:

- La lesión miocárdica aguda que ocurre en el 8% de los pacientes con COVID-19<sup>104</sup>, aumenta al 22.2-31% en pacientes con infección grave<sup>71,79,80,105</sup>.
- El SDRA, la hipoxemia, la lesión renal aguda, la hipervolemia, la miocardiopatía inducida por estrés y una activación inflamatoria sistémica profunda, característica de la infección grave y la disfunción multiorgánica, también podrían contribuir a la IC aguda o la exacerbación de la IC crónica.
- La arritmia cardíaca sostenida/repetitiva, también puede conducir al deterioro de la función cardíaca.

**La insuficiencia cardíaca parece ser causa importante de morbilidad y mortalidad en COVID-19.**

En un estudio de 191 pacientes con COVID-19, el 23% de los pacientes tenían un diagnóstico clínico de insuficiencia cardíaca. De los pacientes que murieron durante el estudio, el 52% habían desarrollado IC frente al 12% entre los supervivientes ( $p < 0.0001$ )<sup>81</sup>.

En otra serie de casos retrospectiva de 150 pacientes con COVID-19, el 33% de las muertes se atribuyeron a insuficiencia respiratoria con daño miocárdico o IC, y un 7% adicional se informó como IC sin insuficiencia respiratoria<sup>82</sup>.



## ARRITMIAS Y COVID-19

En una serie de casos retrospectiva que incluyó a 393 pacientes con COVID-19, se encontró que el **7,1% tenían arritmias auriculares, mientras que solo el 0,3% tenía arritmias ventriculares**<sup>106</sup>.

Las arritmias **se han observado con más frecuencia en pacientes críticamente enfermos**<sup>71</sup>, en un estudio presentaron arritmias auriculares en el 16,5%<sup>107</sup>.

Se han descrito también casos de bloqueo auriculoventricular completo<sup>108-110</sup>.

También se han notificado taquiarritmias que incluyen fibrilación auricular, flutter auricular, taquicardias supraventriculares y arritmias ventriculares, en pacientes con enfermedad por COVID-19.

Además, **algunos de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la enfermedad COVID-19 tienen un riesgo conocido de prolongación del QTc que podría conducir a torsades de pointes**<sup>111</sup>.

Hay numerosos mecanismos potenciales que aumentan el riesgo de arritmias cardíacas durante la infección por COVID-19. Estos incluyen lesión del miocardio, así como procesos extracardíacos que pueden exacerbar las arritmias en pacientes con una propensión preexistente.

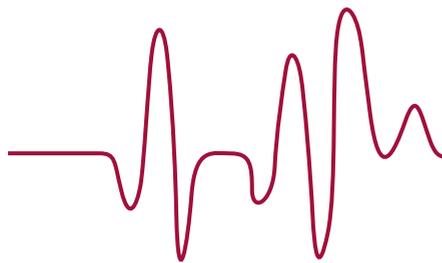
En el contexto de una infección viral, las enfermedades cardiovasculares crónicas pueden volverse inestables debido al aumento de la demanda metabólica y la reducción de la reserva cardíaca<sup>91</sup>. Este desequilibrio, en aso-

ciación con daño miocárdico directo y aumento de la respuesta inflamatoria, podría aumentar el riesgo de síndrome coronario agudo, IC y arritmias cardíacas<sup>112,113</sup>.

Las arritmias en COVID-19 pueden deberse principalmente a:

- Hipoxia causada por la afectación directa del tejido viral de los pulmones.
- Miocarditis.
- Respuesta inmune anormal del huésped.
- Secundariamente como resultado de isquemia miocárdica.
- Distensión miocárdica debido a hipertensión pulmonar.
- Alteraciones electrolíticas.
- Desequilibrios del volumen intravascular.
- Efectos secundarios farmacológicos.

Las arritmias no se deben simplemente al efecto directo de la infección por COVID-19, sino que probablemente son el resultado de una enfermedad sistémica<sup>114</sup>.



## TROMBOSIS/ ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

En un estudio en dónde se realizó de manera sistemática una ecografía de miembros inferiores para buscar trombosis venosa profunda (TVP) a todos los pacientes que ingresaban con COVID-19, se vio que la **TVP es frecuente, hasta en el 46% de los pacientes hospitalizados con COVID-19** y asociándose a peor pronóstico, **los pacientes con TVP tuvieron una mayor proporción de muertes** (34,8% frente al 11,7%;  $p = 0.001$ ).

Los datos sugieren que **COVID-19 es un factor de riesgo adicional para TVP en pacientes hospitalizados**. El 65% de los casos de este estudio se producen en las venas distales, por lo que es fácil que puedan pasar clínicamente desapercibidos. Además la TVP estuvo presente en un 34,0% de los pacientes que recibió profilaxis de tromboembolismo venoso frente al 63,3% de los pacientes sin profilaxis ( $p = 0.010$ ), por lo que la **profilaxis del tromboembolismo venoso podría ser protectora**<sup>115</sup>.

Por otra parte, en una serie de autopsias se encontró material trombótico en ramas de las arterias pulmonares involucrando vasos de todos los tamaños (tanto a nivel macroscópico como a nivel microscópico). Además, el daño alveolar difuso bilateral, caracterizado por edema, membranas hialinas y proliferación de neumocitos y fibroblastos, fue un hallazgo importante en pacientes fallecidos con Covid-19<sup>116</sup>.

En otro estudio de autopsias, se informó de una incidencia notablemente alta de eventos tromboembólicos y se encontró que la embolia pulmonar es la causa de muerte en un tercio de los casos investigados<sup>117</sup>. Esto concuerda en que **los pacientes ingresados con COVID-19 tienen puntuaciones de riesgo clínico altas para eventos tromboembólicos**<sup>118</sup>.

Existen cambios en los parámetros de coagulación en pacientes hospitalizados con COVID-19, con una **elevación notable en el dímero D** del que hablaremos en otro epígrafe<sup>71,80</sup>.

Los mecanismos involucrados en las posibles complicaciones trombóticas en COVID-19 son inciertos.

Estos mecanismos podrían ser los siguientes:

- COVID-19 potencialmente provoca coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC), que promueve la microangiopatía y la coagulación intravascular diseminada, lo que finalmente resulta en una trombosis microvascular generalizada.
- El daño alveolar difuso contribuye a la trombosis arterial pulmonar.
- La infección de las células endoteliales mediada por el receptor ECA2 parece resultar en daño endotelial.

La combinación de alteraciones alveolares y vasculares podría explicar el rápido deterioro clínico que se observa en los casos más graves de COVID-19.

Recientemente, se ha introducido el **término MicroCLOTS** (síndrome tromboinflamatorio obstructivo de vasos pulmonares COVID-19) **para la caracterización de un síndrome tromboinflamatorio progresivo en COVID-19**<sup>119</sup>.



## SOBRE LAS MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES A LARGO PLAZO

Aunque todavía no se conocen a largo plazo los efectos de la infección por COVID-19, está bien establecido que **en pacientes con neumonía, la hipercoagulabilidad y la actividad inflamatoria sistémica pueden persistir durante un período prolongado**<sup>89,100</sup>.

También conocemos, que de los estudios de pacientes infectados por el coronavirus del SARS, a menudo tenían **hiperlipidemia, anomalías del sistema cardiovascular o trastornos del metabolismo de la glucosa**<sup>67,89,91</sup>.

Aunque el SARS se trató con pulsos de metilprednisolona, lo que podría ser la explicación de la perturbación a largo plazo del metabolismo de los lípidos, más que una consecuencia de la infección en sí<sup>87</sup>.

**Todo esto justifica la vigilancia de los pacientes con infección por COVID-19 recuperados.**

# LA IMPORTANCIA DE LOS BIOMARCADORES



Los niveles de biomarcadores de daño miocárdico en pacientes con enfermedad por COVID-19, **han demostrado valor pronóstico y se asocian a una mortalidad aumentada.**

Sin embargo, el patrón de elevación, umbrales o relación con otros marcadores de gravedad (como los inflamatorios) no está adecuadamente establecido.

En pacientes hospitalizados con COVID-19, las elevaciones leves en las concentraciones de las troponinas o el NT-proBNP, pueden ser en general el resultado de una enfermedad cardíaca preexistente o de la lesión o estrés agudo relacionado con COVID-19.

Respecto a la troponina T, la mayoría de los estudios y un metanálisis mostraron su función de pronóstico independiente para la mortalidad hospitalaria<sup>2,69,72,81</sup>.

Se encontraba la troponina más elevada en los siguientes casos:

- Pacientes con infección grave en el momento del ingreso frente aquellos con un curso más leve<sup>72</sup>.
- En los no supervivientes durante todo el curso clínico y que aumentaron con el deterioro de la enfermedad<sup>80</sup>. Se observó un patrón de aumento de la concentración de Tn I ultrasensible aproximadamente en el día 13<sup>2,81</sup>.
- En pacientes que presentaban lesión miocárdica e historia de IC en comparación con aquellos que no lo presentaban<sup>81</sup>.

En un estudio de 3.219 pacientes, se observó que los pacientes sin signos de daño cardíaco, determinado por la elevación de Tn I ultrasensible y/o CK-MB por encima del límite superior normal (LSN), el incremento de marcadores de inflamación como la proteína C reactiva, recuento de neutrófilos, IL-6 fue menor y más lento que en los pacientes con daño miocárdico. En los pacientes con daño miocárdico durante la hospitalización, el porcentaje de neutrófilos y valores de PCR se incrementaban precoz y paralelamente tras el inicio de la enfermedad, seguidos inmediatamente por incrementos de CK-MB, mioglobina y TnI-us.

Sin embargo, los incrementos de IL-6 acontecían solo después de la elevación de los biomarcadores cardíacos, los valores elevados se alcanzaban principalmente en pacientes con daño cardíaco manifiesto.

Además proponían nuevos valores de umbrales de daño cardíaco, sugiriendo que los actualmente utilizados (LSN), basados en los percentiles 99 de una población de distribución normal, podrían infraestimar la presencia y extensión del daño miocárdico asociado a la COVID-19, aunque son de una población asiática como limitante.

Los valores umbral para predicción de mortalidad con troponina I ultrasensible, CK-MB, NT-proBNP, CK y mioglobina, eran de 49.0%, 49.1%, 18.9%, 44.8%, y 49.8% inferiores que los respectivos valores considerados LSN<sup>120</sup>.

Los niveles plasmáticos de NT-proBNP se encontraron más altos en los pacientes con lesión miocárdica<sup>2,81,93</sup>.

Respecto al **dímero D, cuantifican la coagulación activada, una característica destacada en COVID-19**. En un estudio el dímero D, predijo mayores probabilidades ajustadas de muerte intrahospitalaria (odds ratio 18.4, IC 95% 2.6-128.6, P = 0.003)<sup>80</sup>.

En otro estudio retrospectivo que comparó a los supervivientes de COVID-19 con los no supervivientes, se demostró **que los no supervivientes tenían niveles más altos de dímero D y productos de degradación de fibrina al momento de la admisión**<sup>121</sup>. Estas diferencias se acentuaron más durante las mediciones diarias seriadas y en etapas posteriores, el **71,4% de los no supervivientes cumplían los criterios de coagulación intravascular diseminada**<sup>121</sup>.

# ¿EXISTEN HALLAZGOS ESPECÍFICOS EN EL ECG?



Hasta el momento actual no se han descrito cambios ECG específicos en pacientes con infección por SARS-CoV-2. Por lo tanto **los mismos criterios de diagnóstico de ECG para enfermedades cardíacas se aplican en pacientes afectados por la infección por SARS-CoV-2 y en la población general.**

Los hallazgos más habituales que pueden encontrar, son extrasístoles auriculares, anomalías de la repolarización y el bloqueo de rama derecha.

En un estudio retrospectivo de cohortes de 756 pacientes en los que se obtuvo ECG al ingreso hospitalario, **los siguientes hallazgos en el ECG se vincularon con la mortalidad** (OR: IC del 95%) en el análisis multivariable:

- Extrasístoles auriculares 2.57 (1.23-5.36).
- Bloqueo de rama derecha/bloqueo intraventricular 2.61 (1.32-5.18).
- Inversión de la onda T isquémica 3.49 (1.56-7.80).
- Episodios de repolarización 2.31 (1.27-4.21).
- Solo 0,7% presentó elevación del segmento ST.

Una limitación es que no se contó con el ECG inicial previo a la COVID-19 para todos los pacientes<sup>122</sup>.



## ¿ES NECESARIO EL ECOCARDIOGRAMA?

En general el 55%-68% de los pacientes ingresados por COVID-19 pueden tener un ecocardiograma (ETT) anormal<sup>123,124</sup>.

Los hallazgos más frecuentes son:

- Anomalías del ventrículo izquierdo (VI) en 26-39% (incluyendo tanto disfunción sistólica como diastólica) y del ventrículo derecho (VD) en 31-39%.
- Evidencia de nuevo infarto de miocardio en 3%.
- Miocarditis en 3%.
- Cardiomiopatía de takotsubo en 2%.
- Se observó enfermedad cardíaca grave (disfunción ventricular grave o taponamiento) en 15%<sup>123-125</sup>.

La hipocinesia del VD y la regurgitación tricuspídea moderada o grave fueron más prevalentes en pacientes con agrandamiento del VD<sup>125</sup>.

En aquellos sin enfermedad cardíaca preexistente, los predictores independientes de anomalías del ventrículo derecho e izquierdo son distintos, incluidos péptidos natriuréticos elevados y troponina cardíaca para el VD, y la gravedad de los síntomas de COVID-19 para el VI<sup>123</sup>.

**El agrandamiento del VD puede asociarse con aumento de mortalidad<sup>125</sup>.**

Además entre los pacientes con troponina elevada o un cuadro clínico más grave, lo que se apreció fue un **mayor deterioro de la función ventricular derecha sin un mayor deterioro de la función ventricular izquierda<sup>124</sup>.**

El mecanismo de dilatación del VD en el COVID-19, es probablemente multifactorial, incluyendo por supuesto el embolismo de pulmón, pero también la vasoconstricción pulmonar por hipoxia, la disminución del volumen pulmonar, el uso de presión positiva al final de la espiración (PEEP), neumonía, la hipercapnia o la trombosis de la microcirculación pulmonar. **La dilatación del VD se asocia con la mortalidad hospitalaria<sup>125</sup>.**

Teniendo en cuenta el balance entre beneficios y riesgos, y sabiendo que el ETT en un estudio cambió el manejo de los pacientes en un 33%<sup>123</sup>, **no parece rentable realizar un ETT de forma sistemática en todos los pacientes con infección por COVID-19**, por lo que habría que **reservar la indicación de la prueba para pacientes seleccionados con deterioro clínico en los que el ETT puede ser muy útil para guiar su manejo.**



## ACERCA DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA

La resonancia magnética cardíaca (RMC) podría tener su **utilidad para detectar posibles miocarditis de manera no invasiva.**

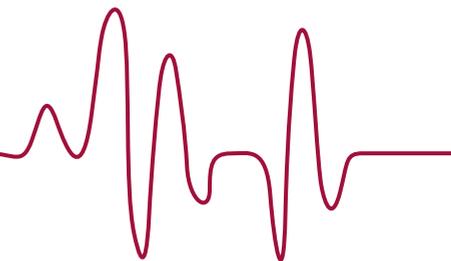
**La RMC puede mostrar un engrosamiento difuso de la pared ventricular y edema.**

Un análisis de RMC, señaló que la miocarditis aguda, de acuerdo con los criterios de Lake Louise de 2018, se presentaba en 8 de cada 10 pacientes con “síndrome similar a miocarditis”<sup>126,127</sup>.

En un estudio observacional prospectivo del Hospital Universitario de Frankfurt, el **78% de los pacientes que se han recuperado del COVID-19, tienen una RMC anormal.**

**La mayoría de los hallazgos de RMC** informativos para la patología cardíaca de COVID-19 **fueron un aumento de T1 y T2.** El 60% mostró signos de inflamación del miocardio. Signos observados independientemente de las condiciones preexistentes, la gravedad de COVID-19 o el curso<sup>128</sup>.

# DAÑOS COLATERALES



Durante la pandemia en los meses de marzo en adelante, en muchos países sus gobiernos decretaron diferentes medidas de restricción de movimiento, distanciamiento físico y confinamientos, para evitar una mayor propagación del COVID-19 en la comunidad, proteger a los más vulnerables y evitar el colapso de sus sistemas sanitarios. Pero **estas medidas han tenido sus consecuencias respecto a la atención de las patologías diferentes al COVID-19.**

Los pacientes con ECV de alto riesgo, como los que experimentan un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular, no han buscado ayuda debido al miedo a contraer COVID-19, lo que resultó en una reducción significativa de las admisiones por ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares en Europa y en otros lugares y un aumento en la muerte y la discapacidad prevenibles<sup>129-131</sup>.

En consecuencia, pacientes morirán en su casa y otros llegarán tarde al hospital, solo después de que se hayan producido daños irreversibles.

Una **encuesta a más de 3.000 profesionales de la salud** de 141 países en seis continentes, muestra que ha habido una **disminución importante en los pacientes hospitalizados por un ataque cardíaco durante la pandemia**. Las respuestas recibidas, mostraron que **la mayoría (~ 80%)** de los profesionales de la salud sintieron que había habido una disminución en las presentaciones, y la gran mayoría de los participantes de la encuesta **informaron al menos una reducción del 40%.**

Estos hallazgos fueron en gran medida consistentes en 6 continentes y, aunque se basan en percepciones autoinformadas, están respaldados por evidencia objetiva de registros europeos y estadounidenses que sugieren una **reducción promedio del 25% al 40% en las presentaciones de ataques cardíacos durante el brote**<sup>132</sup>.

El aumento de la presión sobre los servicios de ambulancia, ha provocado la presentación tardía al hospital de pacientes con ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares, **cuyo tratamiento y beneficio son a veces dependientes del tiempo** por lo que no se han podido beneficiarse de ellos.

Se han reportado retrasos en la angioplastia primaria, habiéndose descrito complicaciones del infarto de miocardio de presentación tardía<sup>133</sup>.

En el síndrome coronario agudo, la angiografía coronaria y la intervención coronaria percutánea (ICP), se han reducido en diversos grados según la presentación clínica, observándose la mayor reducción de la actividad en los pacientes que presentan angina inestable.

El 27% y el 31% de los encuestados, afirmaron que la actividad también se redujo en pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST (IAMEST) y paro cardíaco, respectivamente.

También hubo aumento de fibrinólisis en lugar de ICP primaria en el IAMEST, una reducción en el tiempo de monitoreo del ritmo cardíaco, una restricción en las indicaciones de UCI, y aumento de la presentación con shock cardiogénico o complicaciones mecánicas.

**En preparación para la pandemia y para responder a ella, muchos hospitales han tenido que reorganizar significativamente sus servicios y re-priorizar sus recursos sanitarios, lo que ha generado:**

- Disminución significativa al acceso a los servicios cardiovasculares.
- Aplazamiento de los procedimientos cardiacos electivos.
- Reducción drástica en la disponibilidad de cirugía cardíaca.

El impacto considerable en los servicios de ECV ha sido confirmado por la encuesta de la **Sociedad Europea de Cardiología**, con alrededor del **50% de los encuestados que informaron que su sala o departamento se ha reestructurado debido a la pandemia.**

Los programas de intervención cardíaca estructural, también se vieron profundamente afectados. Solo el 11% de los encuestados afirmó que los **programas de TAVI** se ejecutaron sin cambios, mientras que entre los afectados se informó una **interrupción completa del procedimiento en el 51%.**

Las proporciones correspondientes para la **reparación transcatóter de la válvula mitral** fueron del **12% mantenido y el 73% suspendido.**

**Otras intervenciones cardíacas estructurales**, como el cierre del foramen oval permeable, la comunicación interauricular o el apéndice auricular izquierdo, así como la ablación del tabique con alcohol, no se vieron afectadas en el 9%, mientras que entre los programas afectados se informó una **interrupción completa de las actividades en el 79%.**

Entre los centros que suspendieron un **procedimiento específico**, el proceso fue abrupto, más rápido para las intervenciones electivas que para las urgentes. Por lo tanto el impacto de la pandemia en la actividad del laboratorio de cateterismo electivo, fue masivo tanto para las intervenciones coronarias como estructurales. En aproximadamente tres semanas, todos los centros que suspendieron una actividad de intervención específica habían detenido sus programas<sup>134</sup>.

**Es de suponer que esta reducción masiva de los procedimientos de cardiología tendrá un impacto significativo en la mortalidad y morbilidad por ECV más allá de la pandemia.**

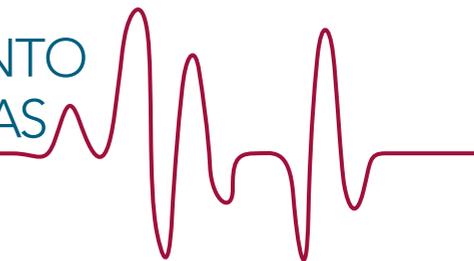
Pero aparte de la disminución de ingresos, procedimientos cardiovasculares también lo hicieron **la investigación y la realización de ensayos clínicos** en particular. En la mayoría de los países, **se detuvo cualquier protocolo en ejecución**, lo que afectó el reclutamiento, el seguimiento y, finalmente, la integridad, la seguridad y los resultados de dichos ensayos<sup>135</sup>.

Para los ensayos de insuficiencia cardíaca, COVID-19 puede ser particularmente impactante ya que **es probable que los pacientes con insuficiencia cardíaca tengan un mayor riesgo de infección por COVID-19** y las consecuencias también podrían ser más graves. Además, también corren el **riesgo de sufrir resultados adversos** si su atención clínica se ve comprometida.

Por otro lado, **para las enfermedades cardiovasculares, se suspendió el inicio de nuevos ensayos y la inscripción de pacientes adicionales en ensayos en curso**, y se modificó el seguimiento de los pacientes existentes **para minimizar el riesgo de infectar tanto a los participantes del ensayo como al personal de investigación.**

**Esta disminución de la investigación sobre enfermedades cardíacas, tendrá consecuencias para los pacientes en el presente y sobre todo en el futuro.**

# ¿UN CONFINAMIENTO SIN CONSECUENCIAS SECUNDARIAS?



Las implicaciones de COVID-19 son más amplias que los efectos de la enfermedad en pacientes individuales.

Como se dijo anteriormente, prácticamente todos los países afectados por la enfermedad desarrollaron estrategias de contención basadas en el **distanciamiento social** y confinamiento. Las consecuencias cardiovasculares del distanciamiento social pueden ser profundas. La **ausencia de relaciones positivas y la menor posibilidad de interacción con otras personas** se han identificado como los principales **factores de riesgo de mortalidad cardiovascular**.

Un meta-análisis reciente que incluyó un total de más de 180.000 participantes, demostró que **el riesgo de cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular aumentó en un 29% y un 32%, respectivamente, en personas solas y socialmente aisladas**. Se informaron resultados similares de un análisis de Biobanco del Reino Unido<sup>136</sup>.

Otro problema que surge, es respecto a los posibles **efectos nocivos de la inactividad física debido a las restricciones**. Las evidencias recientes atestiguan los **beneficios de la actividad física regular en la supervivencia**<sup>137-139</sup>. La actividad física en el tiempo libre se ha correlacionado negativamente con el riesgo de mortalidad cardiovascular, independientemente de la edad, el sexo y la presencia o ausencia de enfermedad cardiovascular preexistente<sup>138</sup>.

La aptitud física puede mejorarse mediante la práctica de ejercicio físico regular y se ha asociado de forma independiente con el **riesgo de muerte cardiovascular temprana en la población de 50 años o más**<sup>139</sup>.

La actividad física limitada o la incapacidad para salir de casa con regularidad como consecuencia de una cuarentena estricta, **puede generar efectos metabólicos desfavorables** que aumentarían el riesgo de muchos trastornos graves e incapacitantes, como **diabetes<sup>140</sup>, cáncer<sup>141</sup>, osteoporosis<sup>142</sup> y enfermedades cardiovasculares<sup>143</sup>**.

Las **reducciones en la actividad física también pueden afectar la salud mental**. En una revisión sobre el impacto psicológico de la cuarentena, se afirma que experimentar brotes de enfermedades puede desencadenar síntomas de estrés postraumático, depresión y/o confusión, entre otros<sup>144</sup>.

En datos de 19 estudios de cohortes observacionales prospectivos, con un total de 404.840 sujetos, se observó que **la inactividad física se asoció con:**

- Un 24% más de **riesgo de enfermedad coronaria** (índice de riesgo, 1.24; IC del 95%, 1.13-1.36).
- Un aumento del 16% en el **riesgo de accidente cerebrovascular** (índice de riesgo, 1.16; IC del 95%, 1.05-1.27).
- Un 42% más de **riesgo de diabetes** (índice de riesgo, 1.42; IC del 95%, 1.25-1.61)<sup>145</sup>.

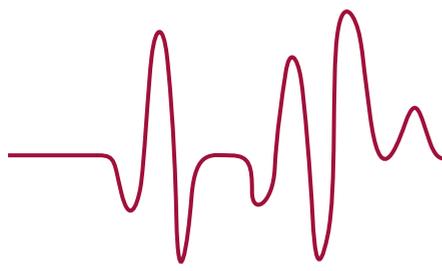
Se sabe que **en dos semanas de inactividad se pierden muchas adaptaciones metabólicas y cardiovasculares beneficiosas** en respuesta al ejercicio físico y también se han descrito efectos perjudiciales tras el cese agudo de la actividad física, que pueden producirse tras el establecimiento abrupto de cuarentenas.

Estas consecuencias serían:

- Rápido inicio de la resistencia a la insulina en el tejido muscular y una disminución en la utilización de la glucosa muscular, con la consiguiente atrofia muscular.
- Deterioro de la capacidad aeróbica y/o aumento de la presión arterial.
- El reducido consumo de energía por parte de los músculos conduce a la reasignación de sustratos metabólicos no utilizados al hígado, donde se puede fomentar la producción de lipoproteínas aterogénicas, promoviendo así la obesidad y la acumulación de

lípidos en los vasos sanguíneos, acelerando la enfermedad aterosclerótica<sup>146</sup>.

- Disminución del retorno venoso y de la perfusión coronaria, lo que puede predisponer a las personas al colapso al reanudar el ejercicio<sup>147</sup>.
- La frecuencia cardíaca en reposo aumenta rápidamente después del cese agudo de la actividad física, lo que puede amplificar aún más el riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad.



## IDEAS PARA TENER EN CUENTA DE CARA AL FUTURO

Por lo tanto ante estos daños colaterales por una parte a nivel individual de paciente durante cuarentenas, confinamientos o restricción de movimientos, **es importante mantenerse activo** y mantener una rutina de ejercicio físico que será fundamental para la **salud física y mental**.

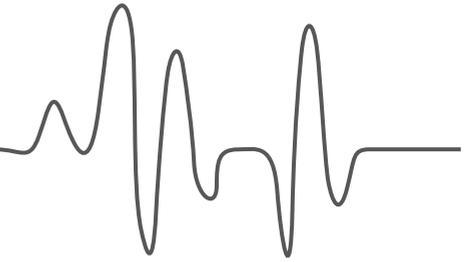
Afortunadamente, una amplia gama de ejercicios, como ejercicios aeróbicos sin equipo, guiados por video o aplicaciones o entrenamiento de fuerza, se pueden realizar en casa.

Por otro lado **los gobiernos deben plantearse permitir la realización segura de actividades físicas al aire libre** (por ejemplo, caminar, correr u otros deportes individuales, donde se puede mantener una distancia interpersonal adecuada), y así **evitar que la pandemia de COVID-19 genere consecuencias cardiovasculares desfavorables** debido al cese agudo de la actividad física.

Respecto a la asistencia médica, la **telemonitorización** tiene el potencial de brindar un **tratamiento tan bueno como los servicios tradicionales**, al tiempo que **reduce en gran medida los contactos y los costos de presencia física**<sup>148</sup>.

Los **servicios de cardiología** deben ahora reorganizarse rápida y creativamente para **proteger al gran número de personas vulnerables con alto riesgo de enfermedad cardíaca**.

# BIBLIOGRAFÍA



- 1- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020 Mar 27. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286. (Epub ahead of print)
- 2- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
- 3- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;180:1–11.
- 4- Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, Zhou J, Jiang H. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect* 2020;80:639–645.
- 5- Clark A, Jit M, Warren-Gash C, Guthrie B, Wang HHX, Mercer SW, Sanderson C, McKee M, Troeger C, Ong KL, Checchi F, Perel P, Joseph S, Gibbs HP, Banerjee A, Eggo RM; the Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 working group. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Health.* 2020 Jun 15 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30264-3.
- 6- Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, Cuomo-Dannenburg G, Thompson H, Walker PGT, Fu H, Dighe A, Griffin JT, Baguelin M, Bhatia S, Boonyasiri A, Cori A, Cucunuba Z, FitzJohn R, Gaythorpe K, Green W, Hamlet A, Hinsley W, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Riley S, van Elsland S, Volz E, Wang H, Wang Y, Xi X, Donnelly CA, Ghani AC, Ferguson NM. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)
- 7- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
- 8- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, and the Northwell C-RC, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefele J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Koziel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- 9- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Muller MA, Drosten C, Pohlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271–280.e8.

- 10- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020;181(2):281-292 e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- 11- Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020;367(6485):1444-1448. <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>
- 12- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426(6965):450-4. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
- 13- Hamming I, Timens W, 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):631-7. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
- 14- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;14(2):185-192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
- 15- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Donovan M, Woolf B, Robison K, Jeyaseelan R, Breitbart RE, Acton S. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000;87:E1-E9.
- 16- Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circ Res* 2016;118:1313-1326.
- 17- Simoes E Silva AC, Teixeira MM. ACE inhibition, ACE2 and angiotensin-(1-7) axis in kidney and cardiac inflammation and fibrosis. *Pharmacol Res* 2016;107:154-162.
- 18- South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020;318:H1084-H1090.
- 19- Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020;367:1444-1448.
- 20- Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, Osawa Y, Tokunaga K, Sata T, Yamamoto N, Sasazuki T, Ishizaka Y. Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:7809-7814.
- 21- Wang S, Guo F, Liu K, Wang H, Rao S, Yang P, Jiang C. Endocytosis of the receptor binding domain of SARS-CoV spike protein together with virus receptor ACE2. *Virus Res* 2008;136:8-15.
- 22- Peiro C, Moncada S. Substituting angiotensin-(1-7) to prevent lung damage in SARS-CoV2 infection? *Circulation* 2020;141:1665-1666.
- 23- Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, Campagnole-Santos MJ. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev* 2018;98(1):505-553. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016>
- 24- Wu Y. Compensation of ACE2 Function for Possible Clinical Management of 2019-nCoV Induced Acute Lung Injury. *Virology* 2020. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00205-6>
- 25- Matthay MA, Folkesson HG, Verkman AS. Salt and water transport across alveolar and distal airway epithelia in the adult lung. *Am J Physiol* 1996;270:L487-L503.
- 26- Guazzi M. Alveolar gas diffusion abnormalities in heart failure. *J Card Fail* 2008;14:695-702.
- 27- Verbrugge FH, Guazzi M, Testani J, Borlaug B. Altered hemodynamics and end-organ damage in heart failure: impact on the lung and the kidney. *Circulation* 2020, in press.

- 28- Guazzi M, Phillips SA, Arena R, Lavie CJ. Endothelial dysfunction and lung capillary injury in cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;57:454–462.
- 29- Peteranderl C, Sznajder JI, Herold S, Lecuona E. Inflammatory responses regulating alveolar ion transport during pulmonary infections. *Front Immunol* 2017;8:446.
- 30- Guazzi M, Marenzi G, Alimento M, Contini M, Agostoni P. Improvement of alveolar-capillary membrane diffusing capacity with enalapril in chronic heart failure and counteracting effect of aspirin. *Circulation* 1997;95:1930–1936.
- 31- Guazzi M, Agostoni P, Guazzi MD. Modulation of alveolar-capillary sodium handling as a mechanism of protection of gas transfer by enalapril, and not by losartan, in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:398–406.
- 32- Guazzi M, Brambilla R, Agostoni P, Guazzi MD. Influence of ACE-inhibition on salt-mediated worsening of pulmonary gas exchange in heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:482–487.
- 33- Deng J, Wang DX, Deng W, Li CY, Tong J. The effect of endogenous angiotensin II on alveolar fluid clearance in rats with acute lung injury. *Can Respir J* 2012;19:311–318.
- 34- Shenoy V, Ferreira AJ, Qi Y, Fraga-Silva RA, Diez-Freire C, Dooies A, Jun JY, Sriramula S, Mariappan N, Pourang D, Venugopal CS, Francis J, Reudelhuber T, Santos RA, Patel JM, Raizada MK, Katovich MJ. The angiotensin-converting enzyme 2/angiogenesis-(1-7)/Mas axis confers cardiopulmonary protection against lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1065–1072.
- 35- Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, Crackower MA, Fukamizu A, Hui CC, Hein L, Uhlig S, Slutsky AS, Jiang C, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436:112–116.
- 36- Fang Y, Gao F, Liu Z. Angiotensin-converting enzyme 2 attenuates inflammatory response and oxidative stress in hyperoxic lung injury by regulating NF-kappaB and Nrf2 pathways. *QJM* 2019;112:914–924.
- 37- Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI, Gallagher PE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111:2605–2610.
- 38- Zisman LS, Keller RS, Weaver B, Lin Q, Speth R, Bristow MR, Canver CC. Increased angiotensin-(1-7)-forming activity in failing human heart ventricles: evidence for upregulation of the angiotensin-converting enzyme Homologue ACE2. *Circulation* 2003;108:1707–1712.
- 39- Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension* 2004;43:970–976.
- 40- Epelman S, Tang WH, Chen SY, Van Lente F, Francis GS, Sen S. Detection of soluble angiotensin-converting enzyme 2 in heart failure: insights into the endogenous counter regulatory pathway of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:750–754.
- 41- Ohtsuki M, Morimoto SI, Izawa H, Ismail TF, Ishibashi-Ueda H, Kato Y, Horii T, Isomura T, Suma H, Nomura M, Hishida H, Kurahashi H, Ozaki Y. Angiotensin converting enzyme 2 gene expression increased compensatory for left ventricular remodeling in patients with end-stage heart failure. *Int J Cardiol* 2010;145:333–334.
- 42- Sama IE, Ravera A, Santema BT, van Goor H, ter Maaten JM, Cleland JG, Rienstra M, Friedrich AW, Samani NJ, Ng LL, Dickstein K, Lang CC, Filippatos G, Anker SD, Ponikowski P, Metra M, van Veldhuisen DJ, Voors AA. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J* 2020;41:1810–1817.

- 43- Could ACE inhibitors, and particularly ARBs, Increase susceptibility to COVID-19 infection. <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m406/rr-13>. Consultado: 22 Abril 2020.
- 44- Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipeanu CM. Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2 internalization and degradation through an angiotensin II type I receptor-dependent mechanism. *Hypertension* 2014;64(6):1368-1375.
- 45- Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. *Lancet Respir Med* 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
- 46- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020;8:e21.
- 47- Aronson JK, Ferner RE. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. *BMJ* 2020;369:m1313.
- 48- Guo J, Huang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: a viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e016219.
- 49- Sommerstein R, Kochen MM, Messerli FH, Grani C. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): do angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensina receptor
- 50- HFSA/ACC/AHA. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raasantagonists-in-covid-19>. Accessed 02 April 2020.
- 51- European Society of Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensina receptor blockers. 2020. Accessed 02 April 2020
- 52- Raiden S, Nahmod K, Nahmod V, Semeniuk G, Pereira Y, Alvarez C, Giordano M, Geffner JR. Nonpeptide antagonists of AT1 receptor for angiotensina II delay the onset of acute respiratory distress syndrome. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:45-51.
- 53- Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension* 2020;75(6):1382-1385. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082>
- 54- Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. [Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43(3):219-222. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.016>
- 55- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*
- 56- Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>
- 57- Williams B, Zhang Y. Hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, and COVID-19. *Lancet* 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31131-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31131-4)
- 58- Bean D, Kraljevic Z, Searle T, Bendayan R, Pickles A, Folarin A, Roguski L, Noor K, Shek A, o'gallagher K, Zakeri R, Shah A, Teo J, Dobson RJB. Treatment with ACE-inhibitors is associated with less severe disease with SARS-Covid-19 infection in a multi-site UK acute Hospital Trust. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056788>
- 59- de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, Mejía-Abril G, Aguilar M, García-Luque A, Laredo L, Laosa O, Centeno-Soto GA, Gálvez MÁ. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *The Lancet* 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31030-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31030-8)

- 60-** Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama-cardio.2020.1624>
- 61-** Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>
- 62-** Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, Hausvater A, Newman JD, Berger JS, Bangalore S, Katz SD, Fishman GI, Kunichoff D, Chen Y, Ogedegbe G, Hochman JS. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008975>
- 63-** Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, Liu YM, Zhao YC, Huang X, Lin L, Xia M, Chen MM, Cheng X, Zhang X, Guo D, Peng Y, Ji YX, Chen J, She ZG, Wang Y, Xu Q, Tan R, Wang H, Lin J, Luo P, Fu S, Cai H, Ye P, Xiao B, Mao W, Liu L, Yan Y, Liu M, Chen M, Zhang XJ, Wang X, Touyz RM, Xia J, Zhang BH, Huang X, Yuan Y, Rohit L, Liu PP, Li H. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res* 2020;126:1671–1681.
- 64-** Chao Gao, Yue Cai, Kan Zhang, Lei Zhou, Yao Zhang, Xijing Zhang, Qi Li, Weiqin Li, Shiming Yang, Xiaoyan Zhao, Yuying Zhao, Hui Wang, Yi Liu, Zhiyong Yin, Ruining Zhang, Rutao Wang, Ming Yang, Chen Hui, William Wijns, J William McEvoy, Osama Soliman, Yoshinobu Onuma, Patrick W Serruys, Ling Tao, Fei Li. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur Heart J*. 2020 Jun 7;41(22):2058-2066. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa433.
- 65-** Pan W, Zhang J, Wang M, Ye J, Xu Y, Shen B, He H, Wang Z, Ye D, Zhao M, Luo Z, Liu M, Zhang P, Gu J, Liu M, Li D, Liu J, Wan J. Clinical Features of COVID-19 in Patients With Essential Hypertension and the Impacts of Renin-angiotensin-aldosterone System Inhibitors on the Prognosis of COVID-19 Patients. *Hypertension*. 2020 Jul 13 [Epub ahead of print]. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15289. PMID: 32654555
- 66-** Caldeira D, Alarcao 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.
- 67-** Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020;17(5):259-260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
- 68-** Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz* 2020;45(3):230-232. <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04909-z>
- 69-** Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, Cani DS, Cerini M, Farina D, Gavazzi E, Maroldi R, Adamo M, Ammirati E, Sinagra G, Lombardi CM, Metra M. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020.
- 70-** Violi F, Cangemi R, Falcone M, Taliani G, Pieralli F, Vannucchi V, Nozzoli C, Venditti M, Chirinos JA, Corrales-Medina VF; SIXTUS (Thrombosis-Related Extrapulmonary Outcomes in Pneumonia) Study Group. Cardiovascular complications and short-term mortality risk in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2017;64:1486–1493.
- 71-** Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061–1069.
- 72-** 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 Mar 10. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001> [Epub ahead of print].

- 73-** Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, Fagley RE, Sato B, Jarman S, Efimov IR, Janks DL, Srivastava A, Bhayani SB, Drewry A, Swanson PE, Hotchkiss RS. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:509–517.
- 74-** Atri D, Siddiqi HK, Lang J, et al. COVID-19 for the cardiologist: a current review of the virology, clinical epidemiology, cardiac and other clinical manifestations and potential therapeutic strategies. *JACC: Basic to Translational Science* 2020;443.
- 75-** Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol* 2019;19(8):517–532. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0160-5>
- 76-** Maffia P, Guzik TJ. When, where, and how to target vascular inflammation in the post-CANTOS era? *Eur Heart J* 2019;40(30):2492–2494. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz133>
- 77-** Li Z, Guo X, Hao W, Wu Y, Ji Y, Zhao Y, Liu F, Xie X. The relationship between serum interleukins and T-lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *Chinese medical journal* 2003;116:981–4.
- 78-** Youn JC, Yu HT, Lim BJ, Koh MJ, Lee J, Chang DY, Choi YS, Lee SH, Kang SM, Jang Y, Yoo OJ, Shin EC, Park S. Immunosenescent CD8+ T cells and C-X-C chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension. *Hypertension* 2013;62(1):126–33.
- 79-** Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- 80-** Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–1062.
- 81-** Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020 Mar <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950> [Epub ahead of print].
- 82-** Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020;46(5):846–848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
- 82-** Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033–1034.
- 83-** Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, Devalaraja M, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos GS, van der Harst P, Lang CC, Metra M, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, Zannad F, Zwinderman AH, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, Kakkar R, Voors AA, van der Meer P. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIostat-CHF study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:965–973.
- 84-** van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, van der Meer P. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *Eur J Heart Fail* 2019;21:425–435.
- 85-** Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417–1418.
- 86-** Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, Rech R, Colombo R, Antinori S, Corbellino M, Galli M, Catena E, Tosoni A, Gianatti A, Nebuloni M. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy June 08, 2020 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.19.20054262v1>)

- 87- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420–422.
- 88- Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation* 2020;141:1903–1914.
- 89- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, Brown TS, Der Nigoghossian C, Zidar DA, Haythe J, Brodie D, Beckman JA, Kirtane AJ, Stone GW, Krumholz HM, Parikh SA. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(18):2352–2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
- 90- Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020;17(5):259–260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
- 91- Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* 2020;41(19):1798–1800. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231>
- 92- Yu CM, Wong RS, Wu EB, Kong SL, Wong J, Yip GW, Soo YO, Chiu ML, Chan YS, Hui D, Lee N, Wu A, Leung CB, Sung JJ. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J* 2006;82(964):140–4. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.037515>
- 93- Wei JF, Huang FY, Xiong TY, Liu Q, Chen H, Wang H, Huang H, Luo YC, Zhou X, Liu ZY, Peng Y, Xu YN, Wang B, Yang YY, Liang ZA, Lei XZ, Ge Y, Yang M, Zhang L, Zeng MQ, Yu H, Liu K, Jia YH, Prendergast BD, Li WM, Chen M. Acute myocardial injury is common in patients with covid-19 and impairs their prognosis. *Heart* 2020 Apr 30. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317007> [Epub ahead of print].
- 94- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. 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;8:475–481.
- 95- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, Ma K, Xu D, Yu H, Wang H, Wang T, Guo W, Chen J, Ding C, Zhang X, Huang J, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091.
- 96- Sharma A, García A, Arumugaswami V, Svendsen CN. Human iPSC-Derived Cardiomyocytes are Susceptible to SARS-CoV-2 Infection. *bioRxiv*. 21 Abr 2020;2020.04.21.051912. doi: 10.1101/2020.04.21.051912. PMID: 32511402.
- 97- Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D, De Cobelli F, Tresoldi M, Cappelletti AM, Basso C, Godino C, Esposito A. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J* 2020;41:1861–1862.
- 98- Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliati M, Sciutti F, Bottazzi A, Sepe PA, Resasco T, Campo-rotondo R, Bruno R, Baldanti F, Paolucci S, Pelenghi S, Iotti GA, Mojoli F, Arbustini E. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2020;22:911–915.
- 99- Kim IC, Kim JY, Kim HA, Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *Eur Heart J* 2020;41:1859.
- 100- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, Jain SS, Burkhoff D, Kumaraiah D, Rabbani L, Schwartz A, Uriel N. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation* 2020;141:1648–1655.
- 101- Zhou R. Does SARS-CoV-2 cause viral myocarditis in COVID-19 patients? *Eur Heart J* 2020;41:2123.

- 102-** Peretto G, Sala S, Caforio AL. Acute myocardial injury, MINOCA, or myocarditis? Improving characterization of coronavirus-associated myocardial involvement. *Eur Heart J* 2020;41:2124–2125.
- 103-** Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, Madhur MS, Tomaszewski M, Maffia P, D'Acquisto F, Nicklin SA, Marian AJ, Nosalski R, Murray EC, Guzik B, Berry C, Touyz RM, Kreutz R, Wang DW, Bhella D, Sagliocco O, Crea F, Thomson EC, McInnes IB. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res* 2020 Apr 30. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106> [Epub ahead of print].
- 104-** Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*
- 105-** Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020;109(5):531-538. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
- 106-** Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC., et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020. Doi: 10.1056/NEJMc2010419.
- 107-** Colon CM., Barrios JG., Chiles JW., et al. Atrial Arrhythmias in COVID-19 Patients. *JACC: Clinical Electrophysiology* 2020. Doi: 10.1016/j.jacep.2020.05.015.
- 108-** Azarkish M., Laleh Far V., Eslami M., Mollazadeh R. Transient complete heart block in a patient with critical COVID-19. *Eur Heart J* 2020. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa307.
- 109-** Kir D., Mohan C., Sancassani R. HEART BRAKE-An unusual cardiac manifestation of Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JACC Case Rep* 2020. Doi: 10.1016/j.jaccas.2020.04.026.
- 110-** He J., Wu B., Chen Y., et al. Characteristic ECG manifestations in patients with COVID-19. *Can J Cardiol* 2020.
- 111-** Naksuk N., Lazar S., Peeraphatdit TB. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020:2048872620922784
- 112-** Babapoor-Farrokhran S., Gill D., Walker J., Rasekhi RT., Bozorgnia B., Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci* 2020;253:117723.
- 113-** Kochi AN., Tagliari AP, Forleo GB., Fassini GM., Tondo C. Cardiac and arrhythmic Complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;31(5):1003–8.
- 114-** Bhatla A., Mayer MM., Adusumalli S., et al. COVID-19 and Cardiac Arrhythmias. *Heart Rhythm* 2020. Doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.016.
- 115-** Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, Zhang C, Li H, Xia X, Kong S, Liao J, Jia H, Pang X, Song Y, Tian Y, Wang B, Wu C, Yuan H, Zhang Y, Li Y, Sun W, Zhang Y, Zhu S, Wang S, Xie Y, Ge S, Zhang L, Hu Y, Xie M. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation*. 2020 May 18. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702. (Epub ahead of print).
- 116-** Sigurd F. Lax, Kristijan Skok, Peter Zechner, Harald H. Kessler, Norbert Kaufmann, Camillo Koelblinger, Klaus Vander, Ute Bargfrieder, Michael Trauner, Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Annals of internal medicine* <https://doi.org/10.7326/M20-2566>
- 117-** Dominic Wichmann, Jan-Peter Sperhake, Marc Lütgehetmann, Stefan Steurer, Carolin Edler, Axel Heinemann, Fabian Heinrich, Herbert Mushumba, Inga Kniep, Ann Sophie Schröder, Christoph Burdelski, Geraldine de Heer, Axel Nierhaus, Daniel Frings, Susanne Pfefferle, Heinrich Becker, Hanns Bredereke-Wiedling, Andreas de Weerth, Hans-Richard Paschen, Sara Sheikhzadeh-Eggers, Axel Stang, Stefan Schmiedel, Carsten Bokemeyer, Marylyn M Addo, Martin Aepfelbacher, Klaus Püschel, Stefan Kluge. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. A Prospective Cohort Study *Ann Intern Med*. 2020 May 6 : M20-2003. Published online 2020 May 6. doi: 10.7326/M20-2003

- 118-** Wang T, Chen R, Liu C, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol* 2020;7(5):e362-3, [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30109-5).
- 119-** Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020.
- 120-** Qin JJ, Cheng X, Zhou F, Lei F, Akolkar G, Cai J, Zhang XJ, Blet A, Xie J, Zhang P, Liu YM, Huang Z, Zhao LP, Lin L, Xia M, Chen MM, Song X, Bai L, Chen Z, Zhang X, Xiang D, Chen J, Xu Q, Ma XL, Touyz RM, Gao C, Wang H, Liu L, Mao W, Luo P, Yan Y, Ye P, Chen M, Chen G, Zhu L, She ZG, Huang X, Yuan Y, Zhang BH, Wang Y, Liu PP, Li H. Redefining cardiac biomarkers in predicting mortality of inpatients with COVID-19. Hypertension. 2020 Jul 14: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15528.
- 121-** Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18(5): 1233-4.
- 122-** McCullough SA, Goyal P, Krishnan U, Choi JJ, Sa\_ard MM, Okin PM. Electrocardiographic Findings in COVID-19: Insights on Mortality and Underlying Myocardial Processes. *J Card Fail*. 2020 Jun 13 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.06.005. PMID: 32544622
- 123-** Marc R Dweck, Anda Bularga, Rebecca T Hahn, Rong Bing, Kuan Ken Lee, Andrew R Chapman, Audrey White, Giovanni Di Salvo, Leyla Elif Sade, Keith Pearce, David E Newby, Bogdan A Popescu, Erwan Donal, Bernard Cosyns, Thor Edvardsen, Nicholas L Mills, and Kristina Haugaa. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 Jun 18 : jeaa178. Published online 2020 Jun 18. doi: 10.1093/ehjci/jeaa178
- 124-** Yishay Szekely, Yael Lichter, Philippe Taieb, Ariel Banai, Aviram Hochstadt, Ilan Merdler, Amir Gal Oz, Ehud Rothschild, Guy Baruch, Yogev Peri, Yaron Arbel, Yan Topilsky. *Circulation* 29 Mayo 2020 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971> Ahead of print.
- 125-** Soheila Talebi, Stamatios Lerakis, Jagat Narula. Right Ventricular Dilatation in Hospitalized Patients With COVID-19 Infection. *J A C C : C A R D I O V A S C U L A R I M A G I N G* ,
- 126-** Esposito A, Palmisano A, Natale L, Ligabue G, y cols. Cardiac Magnetic Resonance Characterization of Myocarditis-Like Acute Cardiac Syndrome in COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.06.003.
- 127-** Ferreira V, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, y cols. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: ExpertvRecommendations.vJ Am Coll Cardiol.v18 Dic 2018;72(24):3158-3176. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.072. PMID: 30545455.
- 128-** Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Ho\_mann J, Shchendrygina A, Escher F, Vasa-Nicotera M, Zeiher AM, Vehreschild M, Nagel E. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 27 [Epub ahead of print]. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
- 129-** Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, Schmidt C, Garberich R, Jaffer FA, Dixon S, Rade JJ, Tannenbaum M, Chambers J, Huang PP, Henry TD. Reduction in ST Segment elevation cardiac catheterization laboratory activations in the United States during COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; doi: 10.1016/j.jacc. 2020.04.011.
- 130-** De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, Calabro` MP, Curcio A, Filardi PP, Mancone M, Mercurio G, Muscoli S, Nodari S, Pedrinelli R, Sinagra G, Indolfi C. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J* 2020;41:2083–2088.
- 131-** <https://eso-stroke.org/likely-increase-in-the-risk-of-death-or-disability-fromstroke-during-the-covid-19-pandemic/>
- 132-** G. Pessoa. Amorim et al. Admission of patients with STEMI since the outbreak of the COVID-19 pandemic. A survey by the European Society of Cardiology, *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020, <https://academic.oup.com/ehjqcco/advancearticle/doi/10.1093/ehjqcco/qcaa046/5848410>

- 133-** Tam CF, Cheung KS, Lam S, Wong A, Yung A, Sze M, et al. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on ST-segment-elevation myocardial infarction care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020; 13(4):e006631.
- 134-** Marco Roffi, Davide Capodanno, Stephan Windecker, Andreas Baumbach, Dariusz Dudek. Impact of the COVID-19 pandemic on interventional cardiology practice: results of the EAPCI survey- *EuroIntervention* 2020;16:247-250 published online ahead of print June 2020
- 135-** Anker SD, Butler J, Khan MS, Abraham WT, Bauersachs J, Bocchi E, Bozkurt B, Braunwald E, Chopra VK, Cleland JG, Ezekowitz J, Filippatos G, Friede T, Hernandez A, Lam SPC, Lindenfeld J, McMurray JJ, Mehra M, Metra M, Packer M, Pieske B, Pocock S, Ponikowski P, Rosano GMC, Teerlink JR, Tsutsui H, Van Veldhuisen DJ, Verma S, Voors AA, Wittes J, Zannad F, Zhang J, Seferovic P, Coats AJS. Conducting clinical trials in heart failure during (and after) the COVID-19 pandemic: an Expert Consensus Position Paper from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41:2109–2117.
- 136-** Tomasz J Guzik et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options, *Cardiovascular Research*, cvaa106, <https://academic.oup.com/circovasres/advancearticle/doi/10.1093/cvr/cvaa106/5826160>
- 137-** Tiberi M and Piepoli MF. Regular physical activity only associated with low sedentary time increases survival in post myocardial infarction patient. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26: 94–96.
- 138-** Cheng W, Zhang Z, Cheng W, et al. Associations of leisure-time physical activity with cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of 44 prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 1864–1872.
- 139-** Engeseth K, Prestgaard EE, Mariampillai JE, et al. Physical fitness is a modifiable predictor of early cardiovascular death: A 35-year follow-up study of 2014 healthy middle-aged men. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 1655–1663.
- 140-** Bhaskarabhatla KV and Birrer R. Physical activity and diabetes mellitus. *Compr Ther* 2005; 31: 291–298.
- 141-** Sanchis-Gomar F, Lucia A, Yvert T, et al. Physical inactivity and low fitness deserve more attention to alter cancer risk and prognosis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2015; 8: 105–110.
- 142-** Castrogiovanni P, Trovato FM, Szychlinska MA, et al. The importance of physical activity in osteoporosis. From the molecular pathways to the clinical evidence. *Histol Histopathol* 2016; 31: 1183–1194.
- 143-** Lippi G and Sanchis-Gomar F. An estimation of the worldwide epidemiologic burden of physical inactivity related ischemic heart disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020; 34: 133–137.
- 144-** Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: Rapid review of the evidence. *Lancet* 2020; 395: 912–920.
- 145-** Kivimäki M, Singh-Manoux A, Pentti J, et al. Physical inactivity, cardiometabolic disease, and risk of dementia: An individual-participant meta-analysis. *BMJ* 2019; 365: l1495.
- 146-** Charansonney OL. Physical activity and aging: A lifelong story. *Discov Med* 2011; 12: 177–185.
- 147-** Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, et al. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: A scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2007; 115: 2358–2368.
- 148-** Cleland JGF, Clark RA, Pellicori P, Inglis SC. Caring for people with heart failure and many other medical problems through and beyond the COVID-19 pandemic; the advantages of universal-access to home telemonitoring. *Eur J Heart Fail* 2020; in press.

# 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 con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa 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 con hipercolesterolemia familiar homocigótica en tratamiento con dieta y otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis 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  $\ll$ -IV 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, sí 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 contraindicada 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 rhabdomiólisis) 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 a 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/rhabdomiólisis. Dichos factores incluyen: insuficiencia renal moderada (Clcr < 60 ml/min), hipotiroidismo, historia personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias, historia previa 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. migraja, miopatía y, raramente, rhabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. Se han registrado casos muy raros de rhabdomiólisis con el uso de ezetimibe 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 rhabdomiólisis asociada a rosuvastatina durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. **Medida de la Creatina cinasa.** 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 ( $> 5 \times \text{LSN}$ ) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son  $\leq 5 \times \text{LSN}$ ), 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 proximal inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La MNIM 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 incluyendo gemfibrozilo, cidosporina, 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 rabdomiolisis (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 rabdomiolisis (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, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción 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 clase, 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  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínicamente 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  $> 10 \times \text{LSN}$  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. **Cidosporina:** durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y cidosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos. Rosuvastatina está contraindicada en pacientes tratados concomitantemente con cidosporina. La administración concomitante de rosuvastatina y cidosporina no afectó a las concentraciones plasmáticas de la cidosporina. **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. **Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol:** la administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la  $C_{\text{max}}$  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, sí podría darse una interacción farmacodinámica. El gemfibrozilo, 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. **Antiácidos:** 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  $C_{\text{max}}$  de la rosuvastatina. **Enzimas del citocromo P450:** Rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor 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 fluconazol ni el ketoconazol. **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. **Cidosporina:** de 75 mg a 200 mg 2 veces al día, 6 meses/ 10 mg 1 vez al día, 10 días/  $\uparrow 7,1$  veces. **Regorafenib:** 160 mg, 1 vez al día, 14 días/5 mg, dosis única/  $\uparrow 3,8$  veces. **Atazanavir:** 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días/10 mg, dosis única/  $\uparrow 3,1$  veces. **Velpatasvir:** 100 mg, 1 vez al día/10 mg, dosis única/  $\uparrow 2,7$  veces. **Ombitasvir:** 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg una vez al día/dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días/5 mg, dosis única/  $\uparrow 2,6$  veces. **Grazoprevir:** 200 mg/ebasvir 50 mg una vez al día, 11 días/10 mg, dosis única/  $\uparrow 2,3$  veces. **Glecaprevir:** 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días/5 mg una vez al día, 7 días/  $\uparrow 2,2$  veces. **Lapinavir:** 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 17 días/20 mg 1 vez al día, 7 días/  $\uparrow 2,2$  veces. **Clopidogrel:** 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas/20 mg, dosis única/  $\uparrow 2$  veces. **Gemfibrozilo:** 600 mg 2 veces al día, 7 días/80 mg, dosis única/  $\uparrow 1,9$  veces. **Eltrombopag:** 75 mg 1 vez al día, 5 días/10 mg, dosis única/  $\uparrow 1,6$  veces. **Darunavir:** 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días/10 mg 1 vez al día, 7 días/  $\uparrow 1,5$  veces. **Tiplanavir:** 500 mg/ritonavir 200 mg 2 veces al día, 11 días/10 mg, dosis única/  $\uparrow 1,4$  veces. **Dronedrona:** 400 mg 2 veces al día/No disponible/  $\uparrow 1,4$  veces. **Itraconazol:** 200 mg 1 vez al día, 5 días/10 mg, dosis única/  $\uparrow 1,4$  veces. **Ezetimiba:** 10 mg 1 vez al día, 14 días/10 mg 1 vez al día, 14 días/  $\uparrow 1,2$  veces. **Fosamprenavir:** 700 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 8 días/10 mg, dosis única/  $\leftrightarrow$ . **Alelgitazar:** 0,3 mg, 7 días/40mg, 7 días/  $\leftrightarrow$ . **Silimarina:** 140 mg tres veces al día, 5 días/10 mg, dosis única/  $\leftrightarrow$ . **Fenofibrato:** 67 mg tres veces al día, 7 días/10 mg, 7 días/  $\leftrightarrow$ . **Rifampicina:** 450 mg 1 vez al día, 7 días/20 mg, dosis única/  $\leftrightarrow$ . **Ketconazol:** 200 mg 2 veces al día, 7 días/80 mg, dosis única/  $\leftrightarrow$ . **Fluconazol:** 200 mg 1 vez al día, 11 días/80 mg, dosis única/  $\leftrightarrow$ . **Eritromicina:** 500 mg 4 veces al día, 7 días/80 mg, dosis única/  $\downarrow 20\%$ . **Baicalina:** 50 mg 3 veces al día, 14 días/20 mg, dosis única/  $\downarrow 47\%$ . **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 etinilestradiol 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 rabdomiolisis puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. Se han producido notificaciones de rabdomiolisis (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 contraindicada 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  $< 1/100$ ); Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Muy raros ( $< 1/10.000$ ); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) es: **Trastornos de la sangre y el sistema linfático.** Raros: Trombocitopenia. **Trastornos del sistema inmunológico.** Raros: 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.** Raros: 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 (incluyendo miositis), Rabdomiólisis, Síndrome tipo lupus, Rotura muscular. Muy raras: Artralgia. Frecuencia no conocida: Alteraciones en los tendones, a veces agravadas con rotura 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 ( $> 5 \times$  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  $> 10 \times$  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 hemodilísis proporcione algún beneficio. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido. Lactosa monohidrato, 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.** No requiere condiciones especiales de conservación. Naturaleza y contenido del envase. Blisters 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:** Arox 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: envase con 28 comprimidos (PVP IVA: 5,25 €). Arox 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: envase con 28 comprimidos (PVP IVA: 9,96 €). Arox 15 mg comprimidos recubiertos con película: envase con 28 comprimidos (PVP IVA: 15,74 €). Arox 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG: envase con 28 comprimidos (PVP IVA: 19,72 €). 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. Julio 2020 (V05). 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 monohidrato. **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 homocigota (FHfH).** Ezetimiba, administrada concomitantemente con una estatina, está indicada como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con FHfH. Los pacientes podrán recibir también otros tratamientos complementarios (por ejemplo, aféresis 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 secuestrantes de ácidos biliares.** Ezetimiba deberá tomarse al menos 2 horas antes o 4 horas después de la administración de un secuestrante 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 administra 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 ( $\geq 3 \times$  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 ( $\geq 3 \times$  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 ( $> 3 \times$  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  $\geq 10 \times$  LSN o dos valores consecutivos de CPK  $\geq 5 \times$  y  $< 10 \times$  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  $\geq 10 \times$  LSN con lesión renal probada, dos valores consecutivos de CPK  $\geq 5 \times$  LSN y  $< 10 \times$  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 fluindiona, 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, dextrometorfano, digoxina, anticonceptivos orales (etil estradiol y levonorgestrel), glipizida, tobutamida o midazolam en su administración concomitante. Cimetidina no afectó la biodisponibilidad de ezetimiba cuando se administraron concomitantemente. **Anticídios.** La administración simultánea de anticídios 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 fluindiona. Si se añade ezetimiba a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, 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-glutamyltransferasa; análisis de función hepática normal/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/arthralgia; espasmos musculares; cervicalgia/Poco frecuente. Trastornos del metabolismo y de la nutrición/apetito disminuido/Poco frecuente. Trastornos vasculares/aclaramiento; 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/diseña/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 (IC 95%) para elevaciones clínicamente importantes ( $> 3$  x LSN, consecutivas) en las transaminasas séricas fueron 4,5% (1,9; 8,7) 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 colestectomía 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 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 de 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 rabdomiólisis fue del 0,1% con ezetimiba/simvastatina y del 0,2% con 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 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 colelitiasis 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/rabdomiólisis 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 (0,2%) pacientes a los que se les administró ezetimiba solo frente a 1 de 786 (0,1%) pacientes a los que se les 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 rabdomiólisis 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 nasos 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. **Periodo de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Blisteres de PVC/PC/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 DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **PRESENTACIONES 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), apoproteína 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 Ila 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 considerando de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, como tratamiento adyuvante y 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. **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 espe-

cialmente 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, miositis 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 (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 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 gemfibrozil y otros derivados del ácido fibrótico, 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 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 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 Theraván 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 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. **Exigencias.** 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 fibrótico 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 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, efavirenz, efavirenz, 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 fibrótico.** 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 fibrótico 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 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 rabdomiólisis puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética, o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de atorvastatina se debe suspender durante 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 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 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. **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 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 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 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 ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $\leq 1/10.000$ ); 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, hipostenia, 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 faringolaringeo, 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, rhabdomiólisis, 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, 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 positivos. 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  $\geq 5,6$  mmol/L o  $\geq 100,8$  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 hemodilisis aumente de forma significativa el aclaramiento de atorvastatina. **DATOS FARMACOLÓGICOS. Lista de excipientes. Núcleo del comprimido.** Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Polisorbato 80; Hidroxipropilcelulosa; Croscarmellose sódica; Butilhidroxianisole; Estearato de magnesio; Fosfato trisódico. **Recubrimiento.** Hipromelosa; Dióxido de titanio (E171); Triacetato de glicerol. **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. **Naturalaleza y contenido del envase.** Envases con blísteres de 28 comprimidos recubiertos con película. Blísteres formados por una lámina soporte completa de poliamida/aluminio/doruro de polivinilo (PVC) y por una lámina de aluminio. **Precautiones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Laboratorios Alter, S.A. / Mateo Inurria 30-28036 Madrid (España). **PRESENTACIONES Y PVP.** Thervan 10 mg comprimidos recubiertos con película: envases con 28 comprimidos (PVP IVA: 4,21 €). Thervan 20 mg comprimidos recubiertos con película: envases con 28 comprimidos (PVP IVA: 8,27 €). Thervan 40 mg comprimidos recubiertos con película: envases con 28 comprimidos (PVP IVA: 16,58). 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 "A8" 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 Ila y Ilb 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 continuarse 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 glecaprevir/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 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 se 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, miositis y miopatía que pueden progresar a rhabdomiólisis, 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 rhabdomiólisis. 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 rhabdomiólisis; 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 rhabdomiólisis. **Tratamiento concomitante con otros medicamentos.** El riesgo de rhabdomiólisis 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 gemfibrozil y otros derivados del ácido fibróico, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), eritromicina, niacina, ezetimibe. 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 rhabdomiólisis (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.** Atorvas-

tatina 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 fibrótico 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 fibrótico.** El uso de fibratos se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rhabdomiólisis. El riesgo de estos acontecimientos puede aumentar con la administración concomitante de derivados del ácido fibrótico 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 rhabdomiólisis. 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 fúlsico.** El riesgo de miopatía incluyendo rhabdomiólisis puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fúlsico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética, o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rhabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. Si el tratamiento con ácido fúlsico sistémico es necesario, el uso de atorvastatina se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fúlsico. **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 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 raras 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 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 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 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 ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $\leq 1/10.000$ ); 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 faringolaringeo, 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: migraña, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón en las articulaciones, dolor de espalda. Poco frecuentes: dolor de cuello, fatiga muscular. Raras: miopatía, miostitis, rhabdomiólisis, 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 creatinina 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 creatinina 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 notificadas 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  $\geq 5,6$  mmol/L o  $\geq 100,8$  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 hemodilísis 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 (E460), sílice coloidal anhidra, butilhidroxianisol (E320), crospovidona, hidrogenocarbonato de sodio, sacarosa, triesterato de sorbitán, estearato de macrogol 40, 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. **Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original. **Naturalaleza y contenido del envase.** Envases con blísteres conteniendo 28 comprimidos recubiertos. Blísteres de aluminio/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). **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: 32,74 €). 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 ( $\geq 65$  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. 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  $\leq 35$  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 aliskiren 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 aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren. 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 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 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, rabdomiolisis, 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 aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren. 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. **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 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 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 bloqueado 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, hipotatemia 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 sequestrador de ácidos biliares.** La administración concomitante con colesvelam hidrocloruro, reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce la  $t_{1/2}$ . Se debe considerar la administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de colesvelam hidrocloruro. **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 convertidora 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 de la 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, hipotatemia). 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 creatina 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.** Hiperglicemia: Frecuente. Hipercalcemia: Frecuente. Hipotatemia: 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, torácicos 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. Astenia: Poco frecuente. Malestar: Poco frecuente. Letargia: Rara. **Exploraciones complementarias.** Aumento de enzimas hepáticas: Frecuente. Aumento de la urea en sangre: Frecuente. Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre: Frecuente. Aumento de la creatinina en sangre: Rara. Se han notificado casos aislados de rabdomiolisis 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./ Mateo Inurria 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 hidroclorotiazida. 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 hidroclorotiazida. **Excipientes( con efecto concido):** Atolme Plus 20 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG. Cada comprimido recubierto con película contiene 238,1 mg de lactosa monohidrato 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 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 olmesartán medoxomilo en monoterapia. **Posología y forma de administración.** **Posología. Adultos.** Atolme Plus no está indicado con terapia inicial. Atolme Plus se administra una vez al día con o sin alimentos. Cuando sea dinámicamente 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 hidroclorotiazida. En pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada por la dosis de 20 mg de olmesartán/12,5 mg de hidroclorotiazida, pueden administrarse 20 mg de olmesartán/25 mg de hidroclorotiazida. **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/Hidroclorotiazida 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 (hidroclorotiazida 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-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 sospechosa 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 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 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 funcionan, 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 ≥ 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 antidiabéticos 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 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 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 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 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 un historial 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 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, hipopotasemia 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 colestevlam 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 colestevlam 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 kaliuréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbonxolona, 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 (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, disopiramida). Antiarrítmicos de Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida). Algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol). Otros (por ejemplo, bepridilo, cisaprida, difenilamino, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, pentamida, esparflaxacino, terfenadina, 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 antiabético. **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, sulfínpirazona 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 sulfínpirazona. 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. **Metilglucosa:** Se han descrito casos aislados de anemia hemolítica por el uso concomitante de hidroclorotiazida y metilglucosa. **Ciclosporina:** El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hipercalcemia 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  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raros ( $< 1/10.000$ ). **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, Hipertrigliceridemia, Hiperuricemia. **Olmesartán. Rara:** Hipopotasemia. **Frecuente:** Hipertrigliceridemia, Hiperuricemia. **HCTZ. Poco frecuente:** Anorexia. **Frecuente:** Glucosuria, Hipercalcemia, Hiperglucemia, Hipocloremia, Hipopotasemia, Hipomagnesemia, Hiponatremia, Hiperamilasemia. **Muy frecuente:**

Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia, 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/aturdimiento, Cefalea. Poco frecuente: Mareo postural, Somnolencia, Sincope. **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 laberinto.** Olmesartán/HCTZ. **Olmesartán/HCTZ.** Rara: Vértigo. **Trastornos cardiacos.** Olmesartán/HCTZ. Poco frecuente: Palpitaciones. **Olmesartán.** Poco frecuente: Angina de pecho. Rara: Arritmias cardiacas. **Trastornos vasculares.** Olmesartán/HCTZ. Poco frecuente: Hipotensión, Hipertensión ortostática. **Olmesartán.** Rara: Hipotensión. HCTZ. Rara: Embolia, Angéitís 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: Colectitis 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, Necrolisis 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: Neftitis 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, Disminución 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 creatinina 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 hidroclorotiazida se asocia a depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipodremia) 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 cardiacas acentuadas, asociadas con el uso concomitante de glucosidos 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, Hiprosalva 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. **Periodo de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Blister 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. **Excipientes 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 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 en colestasis 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 (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 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 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 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 subaguda, 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 (Cl<sub>cr</sub> < 30 ml/min). No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Cl<sub>cr</sub> ≥ 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 aliskirán 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 aliskirán. **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 antihipertensivos 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 hipopotasemia, 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 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 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 exacerbaban 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 esteroides:** 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 aliskirán:** 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 aliskirán, 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 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. **Colestevlam, agente secuestrador de ácidos biliares:** La administración concomitante con colestevlam hidrocloruro reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce el t<sub>1/2</sub>. Se debe considerar la administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de colestevlam 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加利uréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carboxenolona, 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 (Colestiramina y colestipol):** La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico. **Glucósidos digitálicos:** La hipopotasemia o la hipomagnesemia inducida por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos. **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 digitálicos 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, disopiramina). Antiarrítmicos de Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida). Algunos antiarrítmicos (por ejemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromizina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol). Otros (por ejemplo, bepridil, cisaprida, difenamil, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, pentamida, espafloxacino, terfenadina, 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, biperidol):** 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 antiidiabético. **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 allopurinol. **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. **Closporina:** El tratamiento concomitante con closporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y de sus complicaciones como la gota. **Tetraciclina:** La administración concomitante de tetraciclina y tiazidas aumenta el riesgo de incremento de urea inducido por tetraciclina. 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, 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, Hipertrigliceridemia, Hiperuricemia. Olmesartán. Rara: Hiperpotasemia. Frecuente: Hipertrigliceridemia, Hiperuricemia. HCTZ. Poco frecuente: Anorexia. Frecuente: Glucosuria, Hipercalemia, Hiperlipidemia, Hipocloremia, Hipopotasemia, Hipomagnesemia, Hiponatremia, Hiperamilasemia. Muy frecuente: Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia, 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/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 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, Angéitís 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: Colelitiasis aguda, Ictericia (ictericia colélica intrahéptica). **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 creatinina 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: <http://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, hipoduremia) 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 glucosídeos digitálicos 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, Hiprosela 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.** Blistér de poliamidato/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 DISPENSACIÓN:** 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 (Clr 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 (Clr < 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 y 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: Hipertensión 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 miocardio. **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 (Clr < 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, hipopotasemia 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 hipertrófica 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 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 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 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 isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica podría provocar un infarto de miocardio 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 medoximilo/amlopidipino puede incrementarse con el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos (por ejemplo, alfa bloqueantes, diuréticos). **Interacciones potenciales relacionadas con el componente olmesartán de olmesartán /amlopidipino.** *Uso concomitante no recomendada.* **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren.** En los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueado 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, hipotermias 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 medoximilo/amlopidipino, 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 medoximilo/amlopidipino y litio. Si fuera necesario el uso concomitante de olmesartán medoximilo/amlopidipino y litio, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio. **Uso concomitante con precaución.** **Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (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 colestevam hidrocloreuro, agente secuestrador de ácidos biliares, reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce el  $t_{1/2}$ . La administración de olmesartán medoximilo al menos 4 horas antes de colestevam hidrocloreuro, disminuyó el efecto de la interacción de los medicamentos. Se debe considerar la administración de olmesartán medoximilo al menos 4 horas antes de colestevam hidrocloreuro. **Información adicional.** Se observó una reducción moderada de la biodisponibilidad de olmesartán tras el tratamiento con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio). Olmesartán medoximilo no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de warfarina, ni sobre la farmacocinética de digoxina. La administración conjunta de olmesartán medoximilo 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 amlopidipino de olmesartán /amlopidipino: Efectos de otros medicamentos sobre amlopidipino.** **Inhibidores del CYP3A4.** El uso concomitante de amlopidipino 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 amlopidipino. 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 amlopidipino 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 amlopidipino 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 hipotermias. Debido al riesgo de hipotermias, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales de calcio, tales como amlopidipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna. **Efectos de amlopidipino sobre otros medicamentos.** El efecto reductor de la presión arterial de amlopidipino se suma al efecto reductor de la presión arterial de otros medicamentos antihipertensivos. En estudios clínicos de interacción, amlopidipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, o warfarina. Simvastatina: la administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlopidipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento de un 77% en la exposición a simvastatina comparado con simvastatina sola. En pacientes tratados con amlopidipino, 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 amlopidipino. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlopidipino 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 medoximilo/amlopidipino 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.** **Amlopidipino.** No existen datos sobre el uso de olmesartán medoximilo/amlopidipino en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva en animales con olmesartán medoximilo/amlopidipino. **Olmesartán medoximilo (principio activo de olmesartán medoximilo/amlopidipino).** 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. **Amlopidipino (principio activo de olmesartán medoximilo/amlopidipino).** Los datos sobre un número limitado de embarazos expuestos no indican que amlopidipino 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 medoximilo/amlopidipino 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. Amlopidipino 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 amlopidipino en los lactantes. No se recomienda olmesartán medoximilo/amlopidipino 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 amlopidipino 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 medoximilo/amlopidipino. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con olmesartán medoximilo/amlopidipino 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 ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Trastornos de la sangre y del sistema linfático.** Leucocitopenia. Amlopidipino: Muy rara. Trombocitopenia. Olmesartán: Poco frecuente. Amlopidipino: Muy rara. **Trastornos del sistema inmunológico.** Reacción alérgica/Hipersensibilidad al medicamento. Combinación olmesartán/amlopidipino: Rara. Amlopidipino: Muy rara. **Reacción anafiláctica.** Olmesartán: Poco frecuente. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Hiperglucemia. Amlopidipino: Muy rara. Hipertatemia. Combinación olmesartán/amlopidipino: Poco frecuente. Olmesartán: Rara. Hipertigliceridemia. Olmesartán: Frecuente. Hipericitemia. Olmesartán: Frecuente. **Trastornos psiquiátricos.** **Trastornos psiquiátricos.** Confusión. Amlopidipino: Rara. Depresión. Amlopidipino: Poco frecuente. Insomnio. Amlopidipino: Poco frecuente. Irritabilidad. Amlopidipino: Poco frecuente. **Disminución de la libido.** Combinación olmesartán/amlopidipino: Poco frecuente. **Cambios de humor (incluyendo ansiedad).** Amlopidipino: Poco frecuente. **Trastornos del sistema nervioso.** Mareo. Combinación olmesartán/amlopidipino: Frecuente. Olmesartán: Frecuente. Amlopidipino: Frecuente. **Disgeusia.** Amlopidipino: Poco frecuente. **Cefalea.** Combinación olmesartán/amlopidipino: Frecuente. Olmesartán: Frecuente. Amlopidipino: Frecuente (especialmente al inicio del tratamiento). **Hipertonía.** Amlopidipino: Muy rara. **Hipoestesia.** Combinación olmesartán/amlopidipino: Poco frecuente. Amlopidipino: Poco frecuente. **Letargia.** Combinación olmesartán/amlopidipino: Poco frecuente. **Parestesia.** Combinación olmesartán/amlopidipino: Poco frecuente. Amlopidipino: Poco frecuente. **Neuropatía periférica.** Amlopidipino: Muy rara. **Mareo postural.** Combinación olmesartán/amlopidipino: Poco frecuente. **Trastornos del sueño.** Amlopidipino: Poco frecuente. **Somnolencia.** Amlopidipino: Frecuente. **Síncope.** Combinación olmesartán/amlopidipino: Rara. Amlopidipino: Poco frecuente. **Tembor.** Amlopidipino: Poco frecuente. **Trastorno extrapiramidal.** Amlopidipino: No conocida. **Trastornos oculares.** **Trastornos visuales (incluyendo diplopia).** Amlopidipino: Frecuente. **Trastornos del oído y del laberinto.** **Tinnitus.** Amlopidipino: Poco frecuente. **Vértigo.** Combinación olmesartán/amlopidipino: Poco frecuente. Olmesartán: Poco frecuente. **Trastornos cardíacos.** Angina de pecho. Olmesartán: Poco frecuente. Amlopidipino: Poco frecuente (incluyendo agravación de la angina de pecho). **Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular).** Amlopidipino: Poco frecuente. **Infarto de miocardio.** Amlopidipino: 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. *Ameblorrea*. Amlodipino: 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. *Ameblorrea*. Amlodipino: Frecuente. *Enteropatía tipo espúrie*. Olmesartán: Muy rara. **Trastornos hepatobiliares.** *Aumento de las enzimas hepáticas*. Olmesartán: Frecuente. 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 óseo*. 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. *Poliquiuria*. Combinación olmesartán/amlodipino: Poco frecuente. *Insuficiencia renal*. Olmesartán: Rara. *Infección del tracto urinario*. Olmesartán: Frecuente. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama.** *Disfunción eréctil/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: 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 medoxomilo 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. **Período de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Blister 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. / 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

CARDIOCOVID2 - OCTUBRE 2020

Patrocinado por:

 **ALTER MÉDICA**