

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rosuvastatina/Ramipril Egis 10 mg/5 mg cápsulas duras  
Rosuvastatina/Ramipril Egis 10 mg/10 mg cápsulas duras  
Rosuvastatina/Ramipril Egis 20 mg/5 mg cápsulas duras  
Rosuvastatina/Ramipril Egis 20 mg/10 mg cápsulas duras

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Rosuvastatina/Ramipril Egis 10 mg/5 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene 10 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 5 mg de ramipril.

#### Rosuvastatina/Ramipril Egis 10 mg/10 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene 10 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 10 mg de ramipril.

#### Rosuvastatina/Ramipril Egis 20 mg/5 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene 20 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 5 mg de ramipril.

#### Rosuvastatina/Ramipril Egis 20 mg/10 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene 20 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 10 mg de ramipril.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

#### Rosuvastatina/Ramipril Egis 10 mg/5 mg cápsulas duras

Cápsula de gelatina dura de tipo Coni Snap sin marcar con autocierre, tamaño 2, con cuerpo de color blanquecino (crudo) y tapa de color rojo ladrillo rellena con dos comprimidos. La longitud de la cápsula es de alrededor de 18 mm.

#### Rosuvastatina/Ramipril Egis 10 mg/10 mg cápsulas duras

Cápsula de gelatina dura de tipo Coni Snap sin marcar con autocierre, tamaño 0, con cuerpo de color rosa y tapa de color rojo ladrillo rellena con dos comprimidos. La longitud de la cápsula es de alrededor de 21,7 mm.

#### Rosuvastatina/Ramipril Egis 20 mg/5 mg cápsulas duras

Cápsula de gelatina dura de tipo Coni Snap sin marcar con autocierre, tamaño 0, con cuerpo de color blanquecino (crudo) y tapa de color marrón óxido rellena con dos comprimidos. La longitud de la cápsula es de alrededor de 21,7 mm.

#### Rosuvastatina/Ramipril Egis 20 mg/10 mg cápsulas duras

Cápsula de gelatina dura de tipo Coni Snap sin marcar con autocierre, tamaño 0, con cuerpo de color rosa y tapa de color marrón óxido rellena con dos comprimidos. La longitud de la cápsula es de alrededor de 21,7 mm.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Rosuvastatina/Ramipril Egis está indicado en hipertensión esencial para terapia de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con rosuvastatina y ramipril administrados de forma concomitante en el mismo nivel de dosis que en la combinación a dosis fija, y además de la hipertensión se diagnostica una de las siguientes enfermedades:

- hipercolesterolemia primaria (tipo IIa incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigótica), o
- dislipemia mixta (tipo IIb) o
- Hipercolesterolemia homocigótica familiar o
- En pacientes considerados con alto riesgo de padecer un primer evento cardiovascular, para la prevención de eventos cardiovasculares mayores, como tratamiento coadyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.

### 4.2. Posología y forma de administración

#### Posología

La dosis diaria recomendada es de una cápsula de la dosis determinada.

Rosuvastatina/Ramipril Egis no es adecuado para tratamiento inicial. Si es necesario, el inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis solo deben realizarse con los monocomponentes y es posible el cambio a la combinación a dosis fija después de establecer la dosis adecuada.

El paciente debe estar a dieta hipocolesterolémica estándar que debe continuar durante el tratamiento.

Este medicamento no es adecuado para pacientes que requieren dosis de 40 mg de rosuvastatina.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Rosuvastatina/ramipril en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1, sin embargo no se puede realizar una recomendación posológica y Rosuvastatina/ramipril no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg de rosuvastatina en pacientes de >70 años (ver sección 4.4). Se debe considerar administrar una dosis inicial reducida de 1,25 mg de ramipril y el posterior ajuste de la dosis de ramipril debería ser más gradual, especialmente en pacientes muy ancianos y débiles.

Rosuvastatina/Ramipril Egis no es adecuado para tratamiento inicial. Si es necesario, el inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis solo deben realizarse con los monocomponentes y es posible el cambio después de establecer las dosis apropiadas a la combinación de dosis fija de la concentración adecuada.

#### *Insuficiencia renal*

Rosuvastatina/ramipril puede administrarse en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. La dosis diaria en pacientes con insuficiencia renal debe basarse en el aclaramiento de creatinina (ver sección 5.2).

#### Rosuvastatina:

- no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

#### Ramipril:

- si el aclaramiento de creatinina es  $\geq 60$  ml/min, la dosis diaria máxima de ramipril es 10 mg;

- si el aclaramiento de creatinina es de 30-60 ml/min, la dosis diaria máxima de ramipril es 5 mg.

La combinación de dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. Los medicamentos monocomponentes deben usarse para comenzar el tratamiento o modificar la dosis.

El uso de Rosuvastatina/Ramipril Egis en pacientes con insuficiencia renal grave está contraindicado (ver secciones 4.3 y 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

Este medicamento no es adecuado para el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática porque en este caso la dosis diaria máxima de ramipril es 2,5 mg.

Rosuvastatina/ramipril está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (versección 4.3).

#### *Raza*

Se ha observado una exposición sistémica aumentada de rosuvastatina en sujetos asiáticos (ver secciones 4.4 y 5.2). La dosis inicial recomendada es de 5 mg de rosuvastatina para pacientes de ascendencia asiática. Rosuvastatina/ramipril no es adecuado para tratamiento inicial. Los medicamentos monocomponentes deben usarse para comenzar el tratamiento o modificar la dosis.

#### *Polimorfismos genéticos*

Se conoce que hay tipos específicos de polimorfismos genéticos que pueden llevar a exposición aumentada a la rosuvastatina (consulte la sección 5.2). Se recomienda una dosis diaria inferior de Rosuvastatina/Ramipril Egis para pacientes que se conoce que tienen dichos tipos específicos de polimorfismos.

#### *Dosis en pacientes con factores de predisposición a miopatía*

La dosis inicial recomendada es de 5 mg de rosuvastatina en pacientes con factores de predisposición a miopatía (ver sección 4.4). La combinación de dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial. Las preparaciones de monocomponentes deben usarse para iniciar el tratamiento o modificar la dosis.

#### *Tratamiento concomitante*

La rosuvastatina es sustrato de varias proteínas transportadoras (p.ej. OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluyendo rabdomiólisis) está aumentado cuando rosuvastatina/ramipril se administra conjuntamente con ciertos medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de rosuvastatina debido a interacciones con estas proteínas transportadoras (p.ej. ciclosporina y ciertos inhibidores de la proteasa, incluyendo combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir, y/o tipranavir; ver 4.4 y 4.5). Cuando sea posible, deben considerarse medicamentos alternativos y, si es necesario, considerar la interrupción temporal del tratamiento con Rosuvastatina/Ramipril Egis. En situaciones en las que la administración conjunta de estos medicamentos con Rosuvastatina/Ramipril Egis sea inevitable. Se debe considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento concurrente y el ajuste posológico de rosuvastatina (ver sección 4.5).

#### Forma de administración

Para uso oral.

Este medicamento debe tomarse cada día a la misma hora del día con o sin alimentos.

### **4.3. Contraindicaciones**

#### Relacionadas con la rosuvastatina

- Hipersensibilidad a la rosuvastatina.

- Enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones inexplicables y persistentes de transaminasas séricas y cualquier elevación de transaminasas en suero que exceda 3 veces el límite superior de normalidad (LSN).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min)
- Miopatía.
- Pacientes que reciban una combinación concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5).
- Administración concomitante de ciclosporina.
- Embarazo y lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos apropiados (ver secciones 4.4 y 4.6).

#### Relacionadas con el ramipril

- Hipersensibilidad a ramipril, o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).
- Antecedentes de angioedema (hereditario, idiopático o debida a un angioedema previo con inhibidores de la ECA o ARAII).
- Uso concomitante con el tratamiento con sacubitrilo/valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Tratamientos extracorpóreos que conduzcan al contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente (ver sección 4.5).
- Estenosis bilateral importante de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en caso de que funcione un solo riñón.
- Segundo o tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Ramipril no debe emplearse en pacientes en situaciones de hipotensión o de inestabilidad hemodinámica.
- El uso concomitante de medicamentos que contengan aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1).

#### Relacionadas con Rosuvastatina/Ramipril Egis

Todas las contraindicaciones detalladas anteriormente y relacionadas con los monocomponentes también se aplican a este medicamento.

Hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Relacionadas con la rosuvastatina

##### Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con rosuvastatina, incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos y síntomas que sugieran esta reacción, se debe suspender el tratamiento con Rosuvastatina/Ramipril Egis inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo.

Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o DRESS con el uso de este medicamento, el tratamiento con Rosuvastatina/Ramipril Egis no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento.

##### Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante prueba de 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 (ver sección 4.8).

## Efectos musculoesqueléticos

En pacientes tratados con rosuvastatina se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej., mialgia, miopatía y, raramente rabdomiólisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a >20 mg. Se han registrado casos muy raros de rabdomiólisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de HMG-CoA reductasa. No se puede descartar una interacción farmacodinámica (ver sección 4.5) y debe tener cuidado con el uso concomitante.

### *Miastenia grave, miastenia ocular*

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes (ver sección 4.8). Rosuvastatina/Ramipril Egis debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

### *Medida de la Creatina cinasa*

No deben medirse los niveles de creatina cinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que puede influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ( $>5 \times \text{LSN}$ ) 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  $>5 \times \text{LSN}$ , no deberá iniciar el tratamiento.

### *Antes de iniciar el tratamiento*

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Rosuvastatina/Ramipril Egis, debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a miopatía/rabdomiólisis, tales como:

- insuficiencia renal
- hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- historial (antecedentes) de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la de HMG-CoA reductasa o fibrato
- alcoholismo
- edad  $>70$  años
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos (ver las secciones 4.2, 4.5 y 5.2)
- uso concomitante de fibratos.

En dichos pacientes el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ( $>5 \times \text{LSN}$ ) 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 necrotizante 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.

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, 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 fibrótico incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Rosuvastatina/Ramipril Egis y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de Rosuvastatina/Ramipril Egis con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones.

Rosuvastatina/Ramipril 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 rhabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). Se recomienda a los pacientes que busquen consejo médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular. La terapia con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fusídico sistémico, por ej. para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de Rosuvastatina/Ramipril Egis y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

No debe emplearse Rosuvastatina/Ramipril en pacientes con trastornos agudos graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rhabdomiólisis (p.ej. sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos graves o convulsiones no controladas).

#### Efectos hepáticos

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Rosuvastatina/Ramipril Egis 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.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina.

#### Raza

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos (ver secciones 4.2 y 5.2).

#### Inhibidores de la Proteasa

Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y 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/Ramipril Egis 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 osuvastatina 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/Ramipril Egis (ver secciones 4.2 y 4.5).

### Enfermedad Pulmonar Intersticial

Se han registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo (ver sección 4.8). 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. Este riesgo, sin embargo, está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por tanto no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

En el estudio JUPITER, la frecuencia global notificada de la diabetes mellitus fue un 2,8% en rosuvastatina y un 2,3% en placebo, principalmente en pacientes con un nivel de glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l.

### Relacionadas con el ramipril

#### Poblaciones especiales

##### *Embarazo*

Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI), durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los inhibidores de la ECA/ARAI, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los inhibidores de la ECA/ARAI y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

##### *Pacientes con un riesgo particular de hipotensión*

- *Pacientes con alta activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona*

Los pacientes con alta activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona corren el riesgo de sufrir una disminución aguda pronunciada de la presión arterial y el deterioro de la función renal como consecuencia de la inhibición de la ECA, en especial en la administración por primera vez de un inhibidor de la ECA o de un diurético concomitante o en su primer aumento de la dosis.

Cabe esperar una importante activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, por lo que se precisa supervisión médica, que deberá incluir la vigilancia de la presión arterial, por ejemplo, en:

- pacientes con hipertensión severa
- pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva descompensada
- pacientes con impedimento al flujo de llenado o vaciado ventricular izquierdo hemodinámicamente relevante (por ejemplo, estenosis aórtica o mitral)
- pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal con un segundo riñón funcional

- pacientes con depleción de líquidos o sales, real o posible (incluidos los pacientes con diuréticos)
- pacientes con cirrosis hepática y/o ascitis
- pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión.

Por lo general, se recomienda corregir la deshidratación, la hipovolemia o la depleción salina antes de iniciar el tratamiento (no obstante, en los pacientes con insuficiencia cardíaca se recomienda sopesar cuidadosamente dicha medida correctora frente al riesgo de sobrecarga de volumen).

- *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 (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

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

- *Insuficiencia cardíaca pasajera o persistente después de un infarto de miocardio*
- *Pacientes con riesgo de isquemia cardíaca o cerebral en caso de hipotensión aguda*

La fase inicial de su tratamiento requiere una supervisión médica especial.

- *Pacientes de edad avanzada*

Ver la sección 4.2.

### Cirugía

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

### Control de la función renal

Debe vigilarse la función renal antes y durante el tratamiento, con ajuste de la dosis, en especial en las primeras semanas de tratamiento. Se precisa un control especialmente cuidadoso en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2). Hay un riesgo de insuficiencia renal, en especial en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o después de un trasplante renal.

### Angioedema

Se han notificado casos de angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido el ramipril (ver sección 4.8). Este riesgo de angioedema (por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) puede incrementarse en pacientes con tratamientos concomitantes que pueden causar angioedema, como inhibidores de mTOR (diana de la rapamicina en las



células de mamífero) (tales como temsirolimus, everolimus, sirolimus); vildagliptina o inhibidores de neprilisina (NEP) (como racecadotril).

La combinación de ramipril con sacubitrilo/valsartán está contraindicada debido al aumento del riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.5).

En caso de angioedema, se debe suspender el tratamiento con Rosuvastatina/Ramipril Egis. Se debe instaurar rápidamente el tratamiento de urgencia. Debe mantenerse al paciente bajo observación durante 12-24 horas como mínimo, siendo dado de alta una vez resueltos completamente los síntomas.

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

#### Reacciones anafilácticas durante la desensibilización

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

#### Control de electrolitos: Hiperpotasemia

Se ha observado hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido el ramipril. Entre los pacientes con riesgo de hiperpotasemia se encuentran: pacientes con insuficiencia renal, pacientes mayores de 70 años, pacientes con diabetes mellitus no controlada o en tratamiento con sales de potasio, diuréticos que retienen potasio y otros principios activos que elevan el potasio plasmático, o en condiciones tales como deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica. Si se considera apropiado el uso concomitante de cualquiera de los agentes mencionados, se recomienda la determinación periódica del potasio sérico (ver sección 4.5).

#### Control de electrolitos: Hiponatremia

En algunos pacientes en tratamiento con ramipril se ha observado Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) y consecuentemente hiponatremia. Se recomienda que los niveles de sodio en suero sean controlados regularmente en pacientes de edad avanzada y en otros pacientes con riesgo de hiponatremia.

#### Neutropenia/agranulocitosis

En raros casos, se han notificado casos raros de neutropenia/agranulocitosis, así como trombocitopenia y anemia, y también se ha notificado depresión de médula ósea. Se recomienda la determinación con frecuencia del recuento leucocitario, a fin de poder detectar una posible leucopenia. Se recomienda un control más repetido en la fase inicial del tratamiento y en los pacientes con afectación de la función renal, en aquellos otros con enfermedad del colágeno concomitante (por ejemplo, lupus eritematoso o esclerodermia) y en los tratados con medicamentos que pueden alterar el cuadro hemático (ver secciones 4.5 y 4.8).

#### Diferencias étnicas

Los inhibidores de la ECA pueden provocar angioedema con mayor frecuencia en los pacientes de raza negra que en los de otras razas.

Al igual que con otros inhibidores de la ECA, la eficacia hipotensora del ramipril puede ser menor en las personas de raza negra que en las de otras razas, posiblemente por la mayor prevalencia de hipertensión con un bajo nivel de renina en la población negra hipertensa.

### Tos

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

### Contenido en Sodio

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

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Relacionadas con la rosuvastatina

#### Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la rosuvastatina

*Inhibidores de proteínas transportadoras:* la rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de Rosuvastatina/Ramipril con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5 Tabla 1).

*Ciclosporina:* durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos (ver Tabla 1). Rosuvastatina/Ramipril está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina (ver sección 4.3). La administración concomitante de rosuvastatina y ciclosporina no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.

*Inhibidores de la proteasa:* aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina (ver Tabla 1). Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces, respectivamente en el AUC y la C<sub>max</sub>. 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 (ver secciones 4.2, 4.4 y Tabla 1).

*Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol:* la administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la C<sub>max</sub> y el AUC de la rosuvastatina (ver sección 4.4).

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 (mayores o iguales a 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico), 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.

*Ezetimiba:* el uso concomitante de rosuvastatina 10 mg con 10 mg de ezetimiba provocó un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolémicos (Tabla 1). Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre rosuvastatina y ezetimiba (ver sección 4.4).

*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. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

*Eritromicina:* el uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC y una disminución del 30% de la  $C_{máx}$  de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

*Enzimas del citocromo P450:* los resultados de los estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que la 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 (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

*Ticagrelor:* puede afectar a la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. Aunque se desconoce el mecanismo exacto, en algunos casos, el uso concomitante conjunta de ticagrelor y rosuvastatina llevó a una disminución en la función renal, aumento del nivel de CPK y rabiomiólisis.

*Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina* (ver también Tabla 1): Cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis de rosuvastatina. Empezar con una dosis de 5 mg de rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria de rosuvastatina se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

Si se observa que el medicamento aumenta el AUC de la rosuvastatina menos de 2 veces, no es necesario disminuir la dosis inicial pero se debe tener cuidado si la dosis de rosuvastatina es mayor de 20 mg.

**Tabla 1. Efecto de los medicamentos administrados de forma conjunta sobre la exposición a la rosuvastatina (AUC; con objeto de disminuir la magnitud) en los ensayos clínicos publicados**

<i>Aumento de 2 veces o más de 2 veces en el AUC de rosuvastatina</i>		
<b>Pauta posológica del medicamento interactuante</b>	<b>Pauta posológica de rosuvastatina</b>	<b>Cambio en el AUC de rosuvastatin*</b>
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) +	10 mg, dosis única	7,4 veces ↑

Voxilaprevir (100 mg) una vez al día durante 15 días		
Ciclosporina, de 75 mg 2 veces al día a 200 mg 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	7,1 veces ↑
Darolutamida 600 mg 2 veces al día, 5 días	5 mg, dosis única	5,2 veces ↑
Regorafenib 160 mg, 1 vez al día, 14 días	5 mg, dosis única	3,8 veces ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	3,1 veces ↑
Velpatasvir 100 mg 1 vez al día	10 mg, dosis única	2,7 veces ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg 1 vez al día/ dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	2,6 veces ↑
Teriflunomida	No disponible	2,5 veces ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg 1 vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	2,3 veces ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1 vez al día, 7 días	5 mg 1 vez al día, 7 días	2,2 veces ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	2,1 veces ↑
Capmatinib 400 mg, 2 veces al día	10 mg, dosis única	2,1 veces ↑
Fostamatinib 100 mg 2 veces al día	20 mg, dosis única	2,0 veces ↑
Clopidogrel 300 mg en carga, seguido de 75 mg en 24 horas	20 mg, dosis única	2 veces ↑
<b><i>Aumento de menos de 2 veces en el AUC de rosuvastatina</i></b>		
<b>Pauta posológica del medicamento interactuante</b>	<b>Pauta posológica de rosuvastatina</b>	<b>Cambio en el AUC de rosuvastatin*</b>
Febuxostat 120 mg, 1 vez al día	10 mg, dosis única	1,9 veces ↑
Gemfibrozil 600 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	1,9 veces ↑
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	1,6 veces ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	1,5 veces ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	1,4 veces ↑
Dronedarona 400 mg 2 veces al día	No disponible	1,4 veces ↑
Itraconazol 200 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	1,4 veces ↑**
Ezetimiba 10 mg 1 vez al día, 14 días	10 mg, 1 vez al día, 14 días	1,2 veces ↑**
<b><i>Disminución del AUC de rosuvastatina</i></b>		
<b>Pauta posológica del medicamento interactuante</b>	<b>Pauta posológica de rosuvastatina</b>	<b>Cambio en el AUC de rosuvastatin*</b>

Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	20 % ↓
Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	47 % ↓

\*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia.

El aumento se indica como “↑”, disminución como “↓”.

\*\*Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa

AUC = área bajo la curva

La coadministración de los siguientes medicamentos/combinaciones de medicamentos no tienen un efecto clínicamente significativo en el AUC de la rosuvastatina:

Aleglitazar 0,3 mg durante 7 días; fenofibrato 67 mg, 7 días tomado 3 veces al día; fluconazol 200 mg, 11 días tomado una vez al día; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, 8 días tomado dos veces al día; ketoconazol 200 mg, 7 días tomado dos veces al día; rifampicina 450 mg, 7 días tomado una vez al día; silimarina 140 mg, 5 días \_tomado tres veces al día.

#### Efectos de rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente

*Antagonistas de la vitamina K:* como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p.ej. warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Índice Normalizado Internacional (INR). 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, 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 con los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes con la digoxina.

*Ácido fusídico:* No se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, se puede ver aumentada por la administración de forma concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacodinámico o farmacocinético, o ambos) aún se desconoce. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con rosuvastatina se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fusídico. Ver también sección 4.4.

### Relacionadas con el ramipril

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

### Combinaciones contraindicadas

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitrilo/valsartán está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.4). El tratamiento con ramipril no debe iniciarse hasta 36 horas después de tomar la última dosis de sacubitrilo/valsartán. Sacubitrilo/valsartán no se debe comenzar hasta 36 horas después de la última dosis de ramipril.

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

### Precauciones de empleo

*Sales de potasio, heparina, diuréticos que retienen potasio y otros principios activos que elevan el potasio plasmático (por ejemplo, antagonistas de la angiotensina II, trimetoprim y en combinación de dosis fijas de sulfametoxazol, tacrolimus, ciclosporina):* Puede producirse una hiperpotasemia, por lo que se precisa una estrecha vigilancia del potasio sérico.

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

*Vasopresores simpaticomiméticos y otras sustancias (por ejemplo, isoproterenol, dobutamina, dopamina, adrenalina), que pueden reducir el efecto antihipertensivo de ramipril:* Se recomienda la medición periódica de la presión arterial.

*Alopurinol, inmunosupresores, corticosteroides, procainamida, citostáticos y otras sustancias que puedan alterar el hemograma:* Aumento de la probabilidad de reacciones hematológicas (ver sección 4.4).

*Sales de litio:* Los inhibidores de la ECA pueden reducir la excreción de litio, por lo que puede aumentar la toxicidad de este. Deben vigilarse los niveles de litio.

*Agentes antidiabéticos, incluida la insulina:* Pueden producirse reacciones de hipoglucemia. Se recomienda la determinación periódica de la glucemia.

*Antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico:* Cabe esperar una disminución del efecto antihipertensivo de ramipril. Además, el tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA y AINES puede resultar en un aumento del riesgo de deterioro de la función renal y en elevación del potasio en sangre.

*Inhibidores de mTOR o vildagliptina:* Es posible que se produzca un aumento del riesgo de angioedema en pacientes que toman medicamentos concomitantes como inhibidores de mTOR (p. ej. temsirolimus, everolimus, sirolimus) o vildagliptina. Se debe actuar con precaución al iniciar el tratamiento (ver sección 4.4).

*Inhibidores de neprilisina (NEP):* se ha notificado un aumento del riesgo de angioedema con el uso concomitante de inhibidores de la ECA e inhibidores NEP (como racecadotril y sacubitrilo/valsartán) (ver sección 4.4).

#### *Sacubitrilo/valsartán*

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitrilo/valsartán está contraindicado ya que aumenta el riesgo de angioedema.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Rosuvastatina/Ramipril Egis está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas adecuadas (ver sección 4.3).

### Embarazo

#### *Rosuvastatina:*

Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa sobrepasa las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente.

#### *Ramipril:*

No se recomienda el uso de ramipril durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4) y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver sección 4.3).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; no obstante no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Por ello, salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los inhibidores de la ECA, y, si procede, iniciarse un tratamiento alternativo.

La exposición a tratamientos con inhibidores de la ECA/Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II durante el segundo y tercer trimestres del embarazo, induce fetotoxicidad humana (disminución en la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). (ver sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad). Si se produce una exposición al inhibidor de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los recién nacidos cuyas madres han sido tratadas

con inhibidores de la ECA deben ser cuidadosamente monitorizados por si padecen hipotensión, oliguria e hiperpotasemia (ver también secciones 4.3 y 4.4)

#### Lactancia

##### *Rosuvastatina:*

La rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No existen datos respecto a la excreción en la leche humana.

##### *Ramipril:*

Dado que la información acerca del uso de ramipril durante el periodo de lactancia no es suficiente (ver sección 5.2), no se recomienda este medicamento en esa situación, siendo preferibles tratamientos alternativos con unos perfiles de seguridad mejor demostrados durante el periodo de lactancia, en especial si se trata de un recién nacido o un prematuro.

#### Fertilidad

No hay datos disponibles sobre fertilidad.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Algunos efectos adversos (por ejemplo, síntomas derivados de la disminución de la presión arterial, como mareo) pueden reducir la capacidad de concentración y reacción de los pacientes y, en consecuencia, suponer un riesgo en situaciones en las que dichas capacidades son especialmente importantes (por ejemplo, conduciendo un vehículo o utilizando máquinas).

Este efecto adverso puede tener lugar especialmente al comienzo del tratamiento o al cambiar desde otro medicamento. Después de la primera dosis o de aumentos posteriores de la dosis no se recomienda conducir o utilizar máquinas durante unas horas.

.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Relacionadas con rosuvastatina

##### Resumen del perfil de seguridad

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.

Como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas a rosuvastatina suele depender de la dosis.

*Reacciones renales:* Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y generalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Se han detectado cambios en la proteína de la orina desde ausencia o trazas hasta ++ o más en <1 % de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 mg y 20 mg. Se observó un aumento menor en el cambio de ausencia o trazas a + en la dosis de 20 mg. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de manera espontánea con tratamiento continuo. Hasta la fecha, la revisión de datos procedentes de ensayos clínicos y poscomercialización no ha detectado una asociación causal entre proteinuria y la enfermedad renal aguda o progresiva.

Se ha observado hematuria en pacientes tratados con rosuvastatina, y los datos procedentes de ensayos clínicos muestran que la frecuencia es baja.



*Reacciones en los músculos esqueléticos:* Se han notificado efectos en los músculos esqueléticos como mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, de manera menos frecuente, rhabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con rosuvastatina en cualquier dosis y, en especial, en dosis >20 mg.

Se ha notificado un aumento relacionado con la dosis en los niveles de CK en pacientes que tomaban rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios. En caso de niveles de CK elevados (>5xULN) el tratamiento debe interrumpirse (ver apartado 4.4).

*Reacciones en el hígado:* Como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado un aumento de las transaminasas relacionado con la dosis en un pequeño número de pacientes que tomaban rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

*Se han detectado los siguientes acontecimientos adversos con algunas estatinas:*

- Disfunción sexual.
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamiento de largo plazo (ver apartado 4.4).

### Relacionadas con ramipril

#### Resumen del perfil de seguridad

En el perfil de seguridad del ramipril se han observado tos seca persistente y reacciones derivadas de la hipotensión. Como reacciones adversas graves se han descrito angioedema, hiperpotasemia, insuficiencia renal o hepática, pancreatitis, reacciones cutáneas severas y neutropenia/agranulocitosis.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

Basándose en los datos de los estudios clínicos y en la amplia experiencia tras la comercialización, la tabla siguiente presenta el perfil de reacciones adversas de la rosuvastatina. Las reacciones adversas enumeradas a continuación están clasificadas según su frecuencia y por órganos o sistemas (SOC).

Las reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: 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 ( $< 1/10.000$ ); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

MedDRA Clasificación de Órganos del Sistema	Efectos adversos	Frecuencia	
		Rosuvastatina	Ramipril
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Eosinofilia	–	Poco frecuentes
	Trombocitopenia	Raras	–
	Disminución del recuento de leucocitos (incluyendo neutropenia o agranulocitosis)	–	Raras
	Disminución del recuento de eritrocitos	–	Raras
	Disminución de la hemoglobina	–	Raras
	Disminución del recuento de trombocitos	–	Raras
	Insuficiencia medular	–	Frecuencia no conocida

	Pancitopenia	–	Frecuencia no conocida
	Anemia hemolítica	–	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	Reacciones de hipersensibilidad, incluido angioedema <sup>1</sup>	Raras	Poco frecuentes
	Reacciones anafilácticas o anafilactoides	–	Frecuencia no conocida
	Aumento de los anticuerpos antinucleares	–	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos endocrinas</b>	Diabetes mellitus <sup>2</sup>	Frecuentes	–
	síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH)	–	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Aumento del potasio en sangre	–	Frecuentes
	Anorexia	–	Poco frecuentes
	Disminución del apetito	–	Poco frecuentes
	Disminución del sodio en sangre	–	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Estado de ánimo deprimido	–	Poco frecuentes
	Ansiedad	–	Poco frecuentes
	Nerviosismo	–	Poco frecuentes
	Agitación	–	Poco frecuentes
	Trastornos del sueño, incluido somnolencia	–	Poco frecuentes
	Alteraciones del sueño (incluido insomnio y pesadillas)	Frecuencia no conocida	–
	Estado de confusión	–	Raras
	Problemas de atención	–	Frecuencia no conocida
	Depresión	Frecuencia no conocida	–
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Frecuentes	Frecuentes
	Mareos	Frecuentes	Frecuentes
	Vértigo	–	Poco frecuentes
	Parestesia	–	Poco frecuentes
	Ageusia	–	Poco frecuentes
	Disgeusia	–	Poco frecuentes
	Temblores	–	Raras
	Trastornos del equilibrio	–	Raras
	Polineuropatía	Muy raras	–
	Pérdida de memoria	Muy raras	–
	Isquemia cerebral, incluyendo ictus isquémico y ataque isquémico transitorio	–	Frecuencia no conocida
	Deterioración de las habilidades psicomotoras	–	Frecuencia no conocida
	Sensación de escozor	–	Frecuencia no conocida
	Parosmia	–	Frecuencia no conocida
	Neuropatía periférica	Frecuencia no conocida	–
	Miastenia grave	Frecuencia no conocida	

<i>Trastornos oculares</i>	Alteraciones visuales, incluido visión borrosa	–	Poco frecuentes
	Conjuntivitis	–	Raras
	Miastenia ocular	Frecuencia no conocida	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Deterioro auditivo	–	Raras
	Tinnitus	–	Raras
<b><i>Trastornos cardiacos</i></b>	Isquemia miocárdica, incluido angina de pecho o infarto miocárdico	–	Poco frecuentes
	Taquicardia	–	Poco frecuentes
	Arritmia	–	Poco frecuentes
	Palpitaciones	–	Poco frecuentes
	Edema periférico	–	Poco frecuentes
<b><i>Trastornos vasculares</i></b>	Hipotensión	–	Frecuentes
	Disminución de la presión ortostática	–	Frecuentes
	Síncope	–	Frecuentes
	Sofocos	–	Poco frecuentes
	Estenosis vascular	–	Raras
	Hipoperfusión	–	Raras
	Vasculitis	–	Raras
	Fenómeno de Raynaud	–	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Tos seca sin mucosidad	–	Frecuentes
	Bronquitis	–	Frecuentes
	Sinusitis	–	Frecuentes
	Disnea	Frecuencia no conocida	Frecuentes
	Broncoespasmo con empeoramiento del asma	–	Poco frecuentes
	Congestión nasal	–	Poco frecuentes
	Tos	Frecuencia no conocida	–
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Inflamación gastrointestinal	–	Frecuentes
	Alteraciones de la digestión	–	Frecuentes
	Diarrea	Frecuencia no conocida	Frecuentes
	Estreñimiento	Frecuentes	Poco frecuentes
	Náuseas	Frecuentes	Frecuentes
	Vómitos	–	Frecuentes
	Dolor abdominal	Frecuentes	–
	Molestias abdominales	–	Frecuentes
	Dispepsia	–	Frecuentes
	Pancreatitis <sup>3</sup>	Raras	Poco frecuentes
	Aumento de las enzimas pancreáticas	–	Poco frecuentes
	Angioedema del intestino delgado	–	Poco frecuentes
	Dolor del abdomen superior, incluido gastritis	–	Poco frecuentes
	Boca seca	–	Poco frecuentes
	Glositis	–	Raras
Estomatitis aftosa	–	Frecuencia no conocida	
<i>Trastornos</i>	Aumento de las enzimas	–	Poco frecuentes

<i>hepatobiliares</i>	hepáticas y/o de la bilirrubina conjugada		
	Aumento de las transaminasas hepáticas	Raras	–
	Ictericia colestática	–	Raras
	Daños hepatocelulares	–	Raras
	Ictericia	Muy raras	–
	Hepatitis	Muy raras	–
	Insuficiencia hepática aguda	–	Frecuencia no conocida
	Hepatitis colestática o citolítica (los desenlaces mortales han sido excepcionales)	–	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Erupción cutánea, en particular exantema maculopapuloso	–	Frecuentes
	Erupción cutánea	Poco frecuentes	–
	Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Hiperhidrosis	–	Poco frecuentes
	Dermatitis exfoliativa	–	Raras
	Urticaria	Poco frecuentes	Raras
	Onicólisis	–	Raras
	Reacción fotosensible	–	Muy raras
	Necrólisis tóxica epidérmica	–	Frecuencia no conocida
	Síndrome de Stevens-Johnson	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
	Reacción por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	Frecuencia no conocida	–
	Eritema multiforme	–	Frecuencia no conocida
	Pénfigo	–	Frecuencia no conocida
	Psoriasis grave	–	Frecuencia no conocida
	Dermatitis psoriasiforme	–	Frecuencia no conocida
	Exantema penfigoide o liquenoide o enantema	–	Frecuencia no conocida
Alopecia	–	Frecuencia no conocida	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Mialgia	Frecuentes	Frecuentes
	Espasmos musculares	–	Frecuentes
	Miopatía (también miositis)	Raras	–
	Rabdomiólisis	Raras	–
	Síndromeseudolúpico	Raras	
	Rotura muscular	Raras	
	Artralgia	Muy raras	Poco frecuentes
	Trastornos tendinosos, alguna vez complicados con rotura	Frecuencia no conocida	–
miopatía necrotizante inmunomediada	Frecuencia no conocida	–	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Hematuria	Muy raras	–
	Deterioro renal, incluido insuficiencia renal aguda	–	Poco frecuentes
	Incremento de diuresis	–	Poco frecuentes
	Empeoramiento de	–	Poco frecuentes

	proteínuria preexistente		
	Incremento de la urea en la sangre	–	Poco frecuentes
	Aumento de la creatinina en la sangre	–	Poco frecuentes
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Impotencia eréctil transitoria	–	Poco frecuentes
	Disminución de la libido	–	Poco frecuentes
	Ginecomastia	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Dolor torácico	–	Frecuentes
	Fatiga	–	Frecuentes
	Pirexia	–	Poco frecuentes
	Astenia	Frecuentes	Raras
	Edema	Frecuencia no conocida	–

<sup>1</sup> Muy excepcionalmente, la obstrucción de las vías respiratorias por angioedema puede tener un desenlace fatal.

<sup>2</sup> La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, historia de hipertensión).

<sup>3</sup> Muy excepcionalmente se han notificado casos de desenlace fatal con inhibidores de la ECA.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dosis-dependiente.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

## 4.9. Sobredosis

### Relacionadas con rosuvastatina

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 hemodiálisis proporcione algún beneficio.

### Relacionadas con ramipril

#### Síntomas

Los síntomas derivados de la sobredosis con inhibidores de la ECA pueden consistir en vasodilatación periférica excesiva (con hipotensión marcada, shock), bradicardia, trastornos electrolíticos e insuficiencia renal.

#### Manejo

Deberá vigilarse estrechamente al paciente y administrársele tratamiento sintomático y de mantenimiento. Como medidas se sugieren en primer lugar la desintoxicación (lavado gástrico, administración de adsorbentes) y la restauración de la estabilidad hemodinámica, lo que podría incluir la administración de agonistas alfa 1 adrenérgicos o de angiotensina II (angiotensinamida). El ramiprilato, metabolito activo del ramipril se elimina con dificultad de la circulación general por hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes modificadores de los lípidos, agentes modificadores de lípidos en combinación con otros fármacos,

Código ATC: C10BX17

#### Mecanismo de acción

##### Relacionados con rosuvastatina

La rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El principal lugar de acción de la rosuvastatina es el hígado, el órgano diana para la disminución de los niveles de colesterol.

La rosuvastatina aumenta el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular, aumentando la absorción y el catabolismo de LDL e inhibe la síntesis hepática de VLDL, reduciendo así el número total de partículas VLDL y LDL.

##### Relacionados con el ramipril

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

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

#### Efectos farmacodinámicos

##### Relacionados con rosuvastatina

Rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol-LDL, colesterol total y triglicéridos e incrementa el colesterol-HDL. También disminuye los valores de ApoB, C-no-HDL, C-VLDL, TG-VLDL e incrementa los valores de ApoA1 (ver Tabla 3). La rosuvastatina también disminuye los cocientes de C-LDL/C-HDL, C-total/C-HDL, C-no-HDL/C-HDL y ApoB/ApoA1.

**Tabla 2. Dosis-respuesta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa y IIb) (porcentaje medio de cambio ajustado por el valor basal)**

Dosis	N	C-LDL	C-Total	c-HDL	TG	C-noHDL	ApoB	ApoA1
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

El efecto terapéutico se obtiene 1 semana después del inicio del tratamiento y el 90% de la respuesta máxima se alcanza a las 2 semanas. La respuesta máxima se alcanza generalmente a las 4 semanas de tratamiento y se mantiene a partir de ese momento.

##### Relacionados con ramipril

*Propiedades antihipertensivas:*

La administración de ramipril provoca una marcada reducción de la resistencia arterial periférica. Por lo general, no se producen grandes cambios en el flujo de plasmático renal ni en la tasa de filtración glomerular. La administración de ramipril a pacientes con hipertensión resulta en la reducción de la presión arterial en supino y en bipedestación sin un aumento compensador de la frecuencia cardíaca.

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

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

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

#### *Insuficiencia cardíaca:*

Además del tratamiento convencional con diuréticos y glucósidos cardíacos opcionales, se ha demostrado que ramipril es eficaz en pacientes con insuficiencia cardíaca de clases II-IV de la New-York Heart Association. El fármaco tuvo efectos beneficiosos sobre la hemodinámica cardíaca (disminución de las presiones de llenado de ventrículos izquierdo y derecho, reducción de la resistencia vascular periférica total, aumento del gasto cardíaco y mejora del índice cardíaco). También redujo la activación neuroendocrina.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *Relacionadas con rosuvastatina*

Rosuvastatina es eficaz en pacientes adultos con hipercolesterolemia, con o sin hipertrigliceridemia, independientemente de la raza, sexo o edad, y en poblaciones especiales de pacientes tales como diabéticos o pacientes con hipercolesterolemia familiar.

Los datos combinados de la fase III han mostrado que el tratamiento con rosuvastatina es eficaz en alcanzar los objetivos determinados por la guía de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS; 1998) en la mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia tipo IIa y IIb (valor inicial medio de C-LDL aproximadamente 4,8 mmol/l); aproximadamente un 80% de los pacientes tratados con 10 mg alcanzaron los niveles objetivo de la EAS de C-LDL (< 3 mmol/l).

En un amplio estudio, 435 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica recibieron desde 20 mg a 80 mg de rosuvastatina según un diseño de escalada de dosis. Todas las dosis mostraron un efecto beneficioso sobre los parámetros lipídicos y en la obtención de los objetivos de tratamiento. Tras la escalada de dosis hasta 40 mg al día (12 semanas de tratamiento), los niveles de C-LDL disminuyeron en un 53%. Un treinta y tres por ciento (33%) de los pacientes alcanzó los niveles de C-LDL (<3 mmol/l) establecidos por la guía de la EAS.

En un ensayo abierto de escalada de dosis, se evaluó la respuesta de 42 pacientes (incluyendo 8 pacientes pediátricos) con hipercolesterolemia familiar homocigótica a rosuvastatina 20 y 40 mg. En la población global del estudio, la reducción media de C-LDL fue del 22%.

En estudios clínicos realizados con un número limitado de pacientes se ha demostrado que rosuvastatina tiene una eficacia aditiva en la disminución de los triglicéridos cuando se emplea en combinación con fenofibrato, y en el aumento de los niveles de C-HDL cuando se emplea en combinación con niacina (ver sección 4.4).

En un estudio clínico multicéntrico, doble-ciego, controlado con placebo (METEOR), 984 pacientes entre 45 y 70 años de edad y con bajo riesgo de enfermedad coronaria (definido como riesgo Framingham <10% en 10 años), con un C-LDL medio de 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), pero con aterosclerosis subclínica medida por el grosor de la capa íntima-media carotídea (CIMT: “Carotid Intima Media Thickness”) se aleatorizaron a 40 mg de rosuvastatina una vez al día o placebo durante 2 años. La rosuvastatina disminuyó significativamente la velocidad de progresión del CIMT medido en 12 localizaciones carotídeas en comparación con placebo en -0,0145 mm/año [intervalo de confianza al 95%: -0,0196, -0,0093;  $p < 0,0001$ ]. El cambio desde el valor basal fue de -0,0014 mm/año (-0,12%/año;  $p$  no significativa) para rosuvastatina en comparación con el aumento de +0,0131 mm/año (+1,12%/año;  $p < 0,0001$ ) en el grupo placebo. Aún no se ha demostrado ninguna correlación directa entre la disminución del CIMT y la reducción del riesgo de acontecimientos cardiovasculares. La población estudiada en el estudio METEOR presentaba bajo riesgo de enfermedad cardíaca coronaria y no representa la población diana de rosuvastatina 40 mg.

En el estudio denominado “Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluation Rosuvastatin (JUPITER)” (Justificación del Uso de Estatinas en la Prevención Primaria: Un Ensayo de Intervención para Evaluar Rosuvastatina), se evaluó el efecto de la rosuvastatina sobre la aparición de eventos cardiovasculares ateroscleróticos mayores en 17.802 hombres ( $\geq 50$  años de edad) y mujeres ( $\geq 60$  años de edad).

Los participantes del estudio fueron asignados de forma aleatoria a placebo ( $n=8.901$ ) o rosuvastatina 20 mg una vez al día ( $n=8.901$ ) y se les realizó un seguimiento de duración media de 2 años.

La concentración de colesterol LDL disminuyó un 45% ( $p < 0,001$ ) en el grupo con rosuvastatina en comparación con el grupo placebo.

En un análisis a posteriori de un subgrupo de sujetos de alto riesgo con un riesgo inicial  $> 20\%$  en la escala de Framingham (1.558 sujetos), hubo una reducción significativa en la variable combinada de muerte cardiovascular, ictus e infarto de miocardio ( $p=0,028$ ) en el tratamiento con rosuvastatina frente a placebo. La reducción absoluta del riesgo en la tasa de eventos fue de 8,8 por cada 1.000 pacientes-año. La mortalidad total no se vio afectada en este grupo de alto riesgo ( $p=0,193$ ). En un análisis a posteriori del subgrupo de sujetos de alto riesgo (un total de 9.302 pacientes) con un riesgo inicial en la escala SCORE de  $\geq 5\%$  (extrapolado para incluir pacientes mayores de 65 años de edad) hubo una reducción significativa en la variable combinada de muerte cardiovascular, ictus e infarto de miocardio ( $p=0,0003$ ) en el tratamiento con rosuvastatina frente a placebo. La reducción absoluta del riesgo en la tasa de acontecimientos fue de 5,1 por cada 1.000 pacientes-año. La mortalidad total no se vio afectada en este grupo de alto riesgo ( $p=0,076$ ).

En el ensayo JUPITER, un 6,6% de los pacientes con rosuvastatina y un 6,2% de los pacientes con placebo interrumpieron el uso de la medicación del estudio debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a una interrupción del tratamiento fueron: mialgia (0,3% rosuvastatina, 0,2% placebo), dolor abdominal (0,03% rosuvastatina, 0,02% placebo) y erupción cutánea (0,02% rosuvastatina, 0,03% placebo). Las reacciones adversas más comunes con una frecuencia mayor o igual a placebo fueron infección del tracto urinario (8,7% rosuvastatina, 8,6% placebo), nasofaringitis (7,6% rosuvastatina, 7,2% placebo), dolor de espalda (7,6% rosuvastatina, 6,9% placebo) y mialgia (7,6% rosuvastatina, 6,6% placebo).

*Relacionadas con ramipril*  
*Prevención cardiovascular/Nefroprotección*



Se llevó a cabo un ensayo preventivo controlado con placebo (estudio HOPE) en el que se añadió ramipril al tratamiento estándar en más de 9200 pacientes. En dicho ensayo se incluyeron pacientes con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular aterotrombótica (antecedentes de cardiopatía coronaria, ictus o vasculopatía periférica) o diabetes mellitus con al menos un factor de riesgo adicional (microalbuminuria documentada, hipertensión, aumento del colesterol total, disminución de las lipoproteínas de alta densidad hábito tabáquico).

El ensayo mostró que ramipril, tanto en monoterapia como en combinación, redujo significativamente la incidencia de infarto de miocardio, muerte por causas cardiovasculares e ictus (eventos principales combinados).

**Tabla 3. Estudio HOPE: Principales resultados**

	Ramipril	Placebo	Riesgo relativo (intervalo de confianza al 95 %)	valor de p
	%	%		
<b>Todos los pacientes</b>	<b>n=4,645</b>	<b>n=4,652</b>		
<b>Eventos primarios combinados</b>	<b>14,0</b>	<b>17,8</b>	<b>0,78 (0,70-0,86)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<i>Infarto de miocardio</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
<i>Muerte por causas cardiovasculares</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
<i>Ictus</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
<b>Variables secundarias</b>				
<i>Muerte por cualquier causa</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
<i>Necesidad de revascularización</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Hospitalización por angina inestable</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
<i>Hospitalización por insuficiencia cardíaca</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Complicaciones relacionadas con la diabetes</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

El ensayo MICRO-HOPE, un subestudio previamente definido dentro de HOPE, investigó el efecto de la adición de ramipril 10 mg al tratamiento médico que estaban recibiendo los pacientes en comparación con placebo en 3577 pacientes de como mínimo  $\geq 55$  años (sin límite superior de edad), de los que la mayoría presentaba diabetes de tipo 2 (y como mínimo otro factor de riesgo CV), eran normotensos o hipertensos. El análisis principal mostró que 117 (6,5 %) participantes con ramipril y 149 (8,4 %) con placebo desarrollaron una nefropatía sintomática, lo que equivale a una reducción del RRR del 24 % (IC al 95 % [3-40],  $p=0,027$ ).

Por otro lado, el ensayo REIN, ensayo multicéntrico, aleatorizado, en doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo, tuvo como objetivo evaluar el efecto del tratamiento con ramipril sobre el ritmo de reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG) en 352 pacientes normotensos o hipertensos (de 18 a 70 años) con proteinuria leve (es decir, excreción urinaria media de proteínas  $>1$  y  $<3$  g/24 h) o grave ( $\geq 3$  g/24 h) por nefropatía no diabética crónica. Ambas subpoblaciones se estratificaron prospectivamente.

El análisis principal de pacientes con proteinuria de grado más grave (estrato prematuramente suspendido como consecuencia del beneficio observado en el grupo de ramipril) mostró que el ritmo medio de reducción de la TFG al mes era menor con ramipril que con placebo; -0,54 (0,66) vs. -0,88 (1,03) ml/min/mes,  $p=0,038$ . Esto es, la diferencia entre los grupos fue de 0,34 [0,03-0,65] al mes y de unos 4 ml/min/año; el 23,1 % de los pacientes del grupo con ramipril alcanzó la variable combinada secundaria de una duplicación de la concentración sérica basal de creatinina y/o nefropatía en fase terminal (necesidad de diálisis o de trasplante renal), vs. el 45,5 % en el grupo de placebo ( $p=0,02$ ).

#### *Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):*

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados ((ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs

Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

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

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo.

#### *Prevención secundaria tras infarto agudo de miocardio*

El ensayo AIRE incluyó más de 2000 pacientes con signos clínicos pasajeros/persistentes de insuficiencia cardíaca tras un infarto de miocardio documentado. El tratamiento con ramipril se inició de 3 a 10 días después del infarto de miocardio agudo. Tras un período de seguimiento medio de 15 meses, el ensayo mostró que la mortalidad en los pacientes tratados con ramipril era del 16,9 %, mientras que en los pacientes tratados con placebo era del 22,6 %, lo que significa una reducción de la mortalidad absoluta del 5,7% y una reducción del riesgo relativo del 27% (IC al 95 % [11-40 %]).

#### Población pediátrica

##### Relacionadas con rosuvastatina

En un estudio, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo de 12 semanas (n=176, 97 niños y 79 niñas), seguido de una fase abierta de 40 semanas de titulación de dosis de rosuvastatina (n=173, 96 niños y 77 niñas), los pacientes de entre 10 a 17 años de edad (estadio de Tanner II-V y adolescentes del sexo femenino al menos 1 año después de la menarquia) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, recibieron 5, 10 ó 20 mg de rosuvastatina o placebo diariamente, durante 12 semanas y posteriormente, todos recibieron rosuvastatina diariamente durante 40 semanas. En el estudio, aproximadamente el 30% de los pacientes tenían entre 10 a 13 años de edad y aproximadamente el 17%, 18%, 40% y 25% estaban en los estadios de Tanner II, III, IV y V respectivamente.

El C-LDL disminuyó un 38,3%, un 44,6% y un 50,0% con rosuvastatina 5, 10, y 20 mg, respectivamente, en comparación con un 0,7% con placebo.

Al final de la fase abierta de 40 semanas de titulación de dosis hasta un máximo de 20 mg una vez al día, 70 de los 173 pacientes (40,5%) habían alcanzado el objetivo de C-LDL menor de 2,8 mmol/l.

Tras 52 semanas de estudio de tratamiento, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento, peso, IMC ni madurez sexual (sección 4.4). Este ensayo (n=176) no era adecuado para realizar una comparación de acontecimientos adversos raros del medicamento.

También se estudió la rosuvastatina en un ensayo abierto de 2 años de duración, con el objetivo de titular la dosis, en 198 niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de 6 a 17 años de edad (88 varones y 110 mujeres, estadio Tanner <II-V). La dosis de inicio para todos los pacientes fue de 5 mg de rosuvastatina una vez al día. Los pacientes de 6 a 9 años de edad (n=64) pudieron titular hasta una dosis máxima de 10 mg una vez al día y pacientes de 10 a 17 años de edad (n=137) hasta una dosis máxima de 20 mg una vez al día.

Después de 24 meses de tratamiento con rosuvastatina, la reducción porcentual media de mínimos cuadrados del valor basal en el colesterol-LDL fue de -43% (valor de basal: 236 mg/dl, Mes 24: 133 mg/dl). Para cada grupo de edad, las reducciones porcentuales de mínimos cuadrados de los valores basales en el colesterol-LDL fueron -43% (valor basal: 234 mg/dl, Mes 24: 124 mg/dl), -45% (valor basal: 234 mg/dl, Mes 24: 124 mg/dl), y -35% (valor basal: 241 mg/dl, Mes 24: 153 mg/dl) en los grupos de edad de 6 a <10, de 10 a <14, y de 14 a <18, respectivamente.

Rosuvastatina 5 mg, 10 mg y 20 mg también lograron variaciones medias estadísticamente significativas del valor basal para las siguientes variables secundarias de lípidos y lipoproteínas: C-HDL, CT, C-no-HDL, C-LDL/C-HDL, CT/C-HDL, TG/C-HDL, C-no-HDL/C-HDL, ApoB, ApoB/ApoA-1. Cada uno de estos cambios fueron en la dirección de mejora en la respuesta de los lípidos y se mantuvieron durante 2 años.

No se detectó efecto sobre el crecimiento, peso, IMC o maduración sexual después de 24 meses de tratamiento (ver sección 4.4).

Se estudió la rosuvastatina en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, con grupos cruzados con 20 mg una vez al día frente a placebo en 14 niños y adolescentes (desde 6 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar homocigótica. El estudio incluyó una fase activa de preinclusión de 4 semanas de dieta durante la cual los pacientes fueron tratados con 10 mg de rosuvastatina, una fase cruzada que consistió en un periodo de tratamiento de 6 semanas con 20 mg de rosuvastatina precedido o seguido de un periodo de tratamiento de 6 semanas con placebo y una fase de mantenimiento de 12 semanas durante la cual todos los pacientes fueron tratados con 20 mg de rosuvastatina. Los pacientes que entraron en el ensayo con ezetimiba o terapia de aféresis continuaron el tratamiento durante todo el ensayo.

Se observó una reducción estadísticamente significativa (p=0,005) en el C-LDL (22,3%, 85,4 mg/dl o 2,2 mmol/l) tras 6 semanas de tratamiento con 20 mg de rosuvastatina frente a placebo. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en el C-total (20,1%, p=0,003), C-no-HDL (22,9%, p=0,003) y ApoB (17,1%, p=0,024). También se observaron reducciones en TG, C-LDL/C-HDL, C-total/C-HDL, C-no-HDL/C-HDL y ApoB/ApoA-1 tras 6 semanas de tratamiento con rosuvastatina 20 mg frente a placebo. La reducción en el C-LDL después de 6 semanas de tratamiento con 20 mg de rosuvastatina tras 6 semanas de tratamiento con placebo, se mantuvo durante 12 semanas de tratamiento continuo. Un paciente presentó una reducción adicional del C-LDL (8,0%), C-total (6,7%) y C-no-HDL (7,4%) después de 6 semanas de tratamiento con 40 mg después de la escalada de la dosis.

Durante una extensión del tratamiento, en abierto, en 9 de estos pacientes tratados con 20 mg de rosuvastatina hasta 90 semanas, la reducción del C-LDL se mantuvo en el intervalo de -12,1% a -21,3%.

En los 7 pacientes niños y adolescentes (de 8 a 17 años de edad) evaluables del ensayo abierto de titulación forzada con hipercolesterolemia familiar homocigótica (ver arriba), la reducción en el porcentaje de C-LDL (21,0%), C-total (19,2%) y C-no-HDL (21,0%) desde los valores iniciales tras 6 semanas de tratamiento

con 20 mg de rosuvastatina, fue consistente con lo observado en el ensayo en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar homocigótica anteriormente mencionado.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con rosuvastatina en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica, dislipidemia primaria combinada (mixta) y en la prevención de los acontecimientos cardiovasculares (ver sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico).

#### Relacionadas con ramipril

En un estudio clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con 244 pacientes pediátricos con hipertensión (73 % hipertensión primaria), en edad comprendida entre 6 y 16 años, los pacientes recibieron dosis baja, media o alta de ramipril para alcanzar concentraciones plasmáticas de ramiprilato correspondiente a un rango de dosis en el adulto de 1,25 mg, 5 mg y 20 mg según el peso corporal. Al finalizar 4 semanas de tratamiento, ramipril fue ineficaz en el objetivo de disminución de la presión sanguínea sistólica, pero sí disminuyó la presión diastólica con la dosis más alta. A dosis medias y altas de ramipril se observan una reducción significativa de la presión sanguínea sistólica y diastólica en niños con hipertensión confirmada.

Este efecto no se vio después de 4 semanas de un estudio de retirada, doble ciego, aleatorizado, a dosis escalonadas en 218 pacientes pediátricos en edades entre 6 y 16 años (75 % de hipertensión primaria), donde se demostró un pequeño efecto rebote tanto de la presión diastólica como de la sistólica pero no con un retorno basal estadísticamente significativo en los tres niveles de dosis testados [dosis baja (0,625 mg a 2,5 mg), dosis media (2,5 mg a 10 mg) o dosis alta (5 mg a 20 mg)] de ramipril según peso. Ramipril no tuvo una respuesta de dosis lineal en estudios de población pediátrica.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Relacionadas con rosuvastatina

#### Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 20%.

#### Distribución

la rosuvastatina es extensamente absorbida por el hígado, principal lugar de síntesis del colesterol y de aclaramiento del C-LDL. El volumen de distribución de la rosuvastatina es de aproximadamente 134 l. La rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 90%, principalmente a la albúmina.

#### Biotransformación

la rosuvastatina se metaboliza de forma limitada (aproximadamente un 10%). Estudios *in vitro* de metabolismo realizados en hepatocitos humanos indican que la rosuvastatina no es un buen sustrato del metabolismo mediado por el citocromo P450. La principal isoenzima implicada es la CYP2C9, y en menor medida la 2C19, 3A4 y la 2D6. Los principales metabolitos identificados son el N-desmetilado y el lactónico. El metabolito N-desmetilado es aproximadamente un 50% menos activo que la rosuvastatina, mientras que el lactónico se considera clínicamente inactivo. Más de un 90% de la actividad de inhibición de la HMG-Co A reductasa circulante se atribuye a la rosuvastatina.

#### Eliminación

Aproximadamente un 90% de la rosuvastatina se excreta inalterada en las heces (incluyendo el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en orina. Aproximadamente el 5% se excreta inalterado en la orina. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La semivida de eliminación no aumenta al incrementar la dosis. La media geométrica del aclaramiento plasmático es aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,7%). Como con otros

inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el transportador de membrana OATP-C está implicado en la absorción hepática de la rosuvastatina. Este transportador es importante en la eliminación hepática de la rosuvastatina.

#### Linealidad/No linealidad:

La exposición sistémica a la rosuvastatina aumenta de forma proporcional a la dosis. No hay cambios en los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis diarias repetidas.

#### Poblaciones especiales:

##### *Edad y sexo*

La edad y el sexo no afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de la rosuvastatina en adultos.

##### *Raza*

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente el doble en el AUC medio y en la  $C_{max}$  en pacientes de origen asiático (japoneses, chinos, vietnamitas y coreanos), en comparación con los pacientes de origen caucásicos. Los pacientes indo-asiáticos presentan un aumento de 1,3 veces en el AUC medio y la  $C_{max}$ . Un análisis farmacocinético de la población no mostró ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética entre pacientes de raza blanca y de raza negra.

##### *Insuficiencia renal*

En un estudio llevado a cabo en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal, la enfermedad renal leve a moderada no afectó a las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina ni de su metabolito N-desmetilado. Los pacientes con insuficiencia renal grave ( $CrCl < 30$  ml/min) presentaron un incremento de las concentraciones plasmáticas tres veces mayor y un incremento de la concentración de metabolito N-desmetilado nueve veces mayor que el de los voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina en el estado de equilibrio en pacientes sometidos a hemodiálisis fueron aproximadamente un 50% más elevadas en comparación con voluntarios sanos.

##### *Insuficiencia hepática*

En un estudio llevado a cabo con pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática, no existió evidencia de un aumento de la exposición a la rosuvastatina, en pacientes con puntuación Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, dos pacientes con puntuaciones Child-Pugh de 8 y 9 presentaron un aumento de la exposición sistémica de casi dos veces la de los pacientes con valores más bajos de Child-Pugh. No existe experiencia con pacientes con puntuaciones Child-Pugh superiores a 9.

##### *Polimorfismos genéticos*

La disponibilidad de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida la rosuvastatina, implica a las proteínas transportadoras OATP1B1 y BCRP. En pacientes con polimorfismos genéticos SLCO1B1 (OATP1B1) o ABCG2 (BCRP) existe un riesgo de exposición aumentada a la rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLCO1B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA se asocian con una mayor exposición (AUC) a la rosuvastatina en comparación con los genotipos SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Este genotipado específico no está establecido en la práctica clínica, pero se recomienda una dosis diaria menor de rosuvastatina en pacientes que se sabe presentan estos tipos de polimorfismos.

#### Relacionadas con ramipril

#### Absorción

Tras su administración oral, ramipril se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal: las concentraciones plasmáticas máximas de ramipril se alcanzan en el plazo de una hora. De acuerdo a los datos de su recuperación urinaria, el grado de absorción es de como mínimo el 56 % y no se ve influido de manera significativa por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad del metabolito activo, ramiprilato, tras la administración oral de 2,5 mg y 5 mg de ramipril es del 45 %. Las concentraciones plasmáticas máximas de ramiprilato, el único metabolito activo de ramipril, se alcanzan 2-4 horas después de la toma del producto. Las concentraciones plasmáticas de ramiprilato en estado estacionario tras la administración una vez al día de las dosis habituales de ramipril se alcanzan aproximadamente el cuarto día de tratamiento.

#### Distribución

La unión a proteínas séricas de ramipril es de aproximadamente el 73 %, mientras que la de ramiprilato se encuentra en torno al 56 %.

#### Biotransformación

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

#### Eliminación

La eliminación de los metabolitos es fundamentalmente renal.

Las concentraciones plasmáticas de ramiprilato se reducen de manera polifásica. Como consecuencia de su unión potente y saturable a ECA y de su lenta disociación de la enzima, ramiprilato muestra una fase de eliminación terminal prolongada a concentraciones plasmáticas muy bajas.

Tras la administración repetida de dosis únicas diarias de ramipril, la semivida efectiva de las concentraciones de ramiprilato fue de 13-17 horas con dosis de 5-10 mg y más prolongada con dosis más bajas, de 1,25-2,5 mg. Esta diferencia se debe a la capacidad saturable de la enzima que se une al ramiprilato.

#### *Pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2)*

La eliminación renal de ramiprilato es menor en los pacientes con *insuficiencia* renal, estando la eliminación de ramiprilato proporcionalmente relacionada con el aclaramiento de creatinina. Ello resulta en la elevación de las concentraciones de ramiprilato, que disminuyen más lentamente que en los sujetos con función renal normal.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2)*

En pacientes con *insuficiencia* hepática, la conversión metabólica de ramipril a ramiprilato fue más lenta, debido a la disminución de la actividad de las esterasas hepáticas, por lo que los niveles plasmáticos de ramipril en estos pacientes estuvieron aumentados.

No obstante, las concentraciones máximas de ramiprilato en estos pacientes no son diferentes de las observadas en sujetos con función hepática normal.

#### *Lactancia*

Una única dosis de ramipril produce niveles indetectables de ramipril y su metabolito en leche materna. Sin embargo, no se conoce el efecto de dosis múltiples.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Relacionados con rosuvastatina

Los datos preclínicos muestran que, de acuerdo con los estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y potencial carcinogénico no existe un riesgo especial en humanos. No se han evaluado ensayos específicos sobre los efectos en canales ERGh. Las reacciones adversas no descritas en estudios clínicos, pero observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica fueron las siguientes: en los estudios de toxicidad de dosis repetidas se observaron cambios histopatológicos hepáticos en ratón y rata, probablemente debidos a la acción farmacológica de la rosuvastatina y, en menor medida, con efectos sobre la vesícula en perros, pero no en monos. Además, se observó toxicidad testicular en monos y perros a dosis más altas. La toxicidad reproductiva fue evidente en

ratas y quedó demostrada por la disminución de los tamaños de las camadas, del peso de la camada y de la supervivencia de las crías observados a dosis tóxicas para la madre, en las que los niveles de exposición sistémica fueron muy superiores a los niveles de exposición terapéutica.

#### Relacionados con ramipril

Se ha observado que la administración oral de ramipril carece de toxicidad aguda en roedores y en perros. Se han llevado a cabo estudios con administración oral crónica del producto en la rata, el perro y el mono. En estas tres especies se observaron signos de alteración de los niveles de electrolitos en plasma y del hemograma.

Como expresión de la actividad farmacodinámica de ramipril, se ha observado un marcado aumento del aparato yuxtglomerular en el perro y el mono a partir de dosis diarias de 250 mg/kg/día.

La rata, el perro y el mono toleraron dosis diarias de 2, 2,5 y 8 mg/kg/día, respectivamente, sin efectos nocivos. Se han observado lesiones irreversibles de riñón en ratas muy jóvenes dando una dosis única de ramipril. Los estudios de toxicología para la reproducción llevados a cabo en ratas, conejos y monos no evidenciaron propiedades teratogénicas.

No se afectó la fertilidad en la rata macho o hembra.

La administración de dosis diarias iguales o superiores a 50 mg/kg de peso corporal de ramipril a ratas hembras durante el periodo fetal y de lactancia produjo una lesión renal irreversible (dilatación de la pelvis renal) en las crías.

Amplios estudios de mutagenia utilizando diversos sistemas de ensayo no han mostrado signo alguno de que ramipril posea propiedades mutagénicas o genotóxicas.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Núcleo

Celulosa microcristalina silicificada [Celulosa microcristalina (E 460), Sílice coloidal anhidra (E 551)]  
Estearato de magnesio (E 572)  
Sílice coloidal anhidra (E 551)  
Celulosa microcristalina (E 460)  
Crospovidona de tipo B  
Hipromelosa  
Estearil fumarato de sodio  
Sílice coloidal hidrófoba  
Óxido de hierro amarillo (E 172)

#### Recubrimiento de la cápsula

Rosuvastatina/Ramipril Egis 10 mg/5 mg cápsulas duras

Dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro rojo (E 172), óxido de hierro amarillo (E 172), óxido de hierro negro (E 172), gelatina

Rosuvastatina/Ramipril Egis 10 mg/10 mg cápsulas duras

Dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro rojo (E 172), óxido de hierro amarillo (E 172), gelatina

Rosuvastatina/Ramipril Egis 20 mg/5 mg cápsulas duras

Dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro rojo (E 172), óxido de hierro negro (E 172), gelatina

Rosuvastatina/Ramipril Egis 20 mg/10 mg cápsulas duras

Dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro rojo (E 172), gelatina

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 25 °C en el embalaje original para protegerlo de la humedad y de la luz.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

30, 60, 90 o 100 cápsulas duras en blísteres de OPA/ALU/PVC//ALU envasados en una caja de cartón plegada.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Egis Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.  
Hungría

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Abril 2023

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Agosto 2023