

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lipertance 20 mg / 5 mg / 5 mg comprimidos recubiertos con película  
Lipertance 20 mg / 10 mg / 5 mg comprimidos recubiertos con película  
Lipertance 40 mg / 10 mg / 10 mg comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lipertance 20 mg/5 mg/5 mg: Un comprimido recubierto con película contiene 21,64 mg de atorvastatina cálcica trihidrato equivalentes a 20 mg de atorvastatina, 5 mg de perindopril arginina equivalentes a 3,40 mg de perindopril y 6,94 mg de amlodipino besilato equivalentes a 5 mg de amlodipino.

Lipertance 20 mg/10 mg/5 mg: Un comprimido recubierto con película contiene 21,64 mg de atorvastatina cálcica trihidrato equivalentes a 20 mg de atorvastatina, 10 mg de perindopril arginina equivalentes a 6,79 mg de perindopril y 6,94 mg de amlodipino besilato equivalentes a 5 mg de amlodipino.

Lipertance 40 mg/10 mg/10 mg: Un comprimido recubierto con película contiene 43,28 mg de atorvastatina cálcica trihidrato equivalentes a 40 mg de atorvastatina, 10 mg de perindopril arginina equivalentes a 6,79 mg de perindopril y 13,87 mg de amlodipino besilato equivalentes a 10 mg de amlodipino.

Excipiente con efecto conocido: lactosa monohidrato: 54,92 mg (contiene 52,17 mg de lactosa) para Lipertance 20 mg/5 mg/5 mg y 20mg /10mg /5mg, y 109,84 mg (contiene 104,35 mg de lactosa) para Lipertance 40 mg/10 mg/10 mg.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Lipertance 20 mg/5 mg/5 mg: Comprimido recubierto con película amarillo, redondo, de 8,8 mm de diámetro, con un radio de curvatura de 32 mm, grabado con "2" en una cara y "☞" en la otra.

Lipertance 20 mg/10 mg/5 mg: Comprimido recubierto con película, amarillo, de forma cuadrada, de 9 mm de longitud lateral, con un radio de curvatura de 16 mm, grabado con "3" en una cara y "☞" en la otra.

Lipertance 40 mg/10 mg/10 mg: Comprimido recubierto con película, amarillo, de forma oblonga, de 16 mm de largo y 8 mm de ancho, grabado con "5" en una cara y "☞" en la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Lipertance está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial y/o enfermedad arterial coronaria estable, en asociación con hipercolesterolemia primaria o hiperlipidemia mixta, como terapia de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con atorvastatina, perindopril y amlodipino administrados simultáneamente al mismo nivel de dosis que en la combinación, pero como productos separados.

## 4.2. Posología y forma de administración

### Posología

La posología habitual es un comprimido una vez al día.

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

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

*Administración concomitante con otros medicamentos (ver secciones 4.4 y 4.5)*

En pacientes que toman agentes antivirales contra la hepatitis C como elbasvir/grazoprevir o letermovir para la profilaxis de la infección por citomegalovirus de forma concomitante con Lipertance, la dosis de atorvastatina en Lipertance no debe exceder los 20 mg/día.

No se recomienda el uso de Lipertance en pacientes que toman letermovir coadministrado con ciclosporina.

*Insuficiencia renal (ver sección 4.4).*

Lipertance se puede administrar en pacientes con aclaramiento de creatinina  $\geq 60$  ml / min, y no es adecuado para pacientes con aclaramiento de creatinina  $<60$  ml/min. En estos pacientes, se recomienda un ajuste de la dosis con los monocomponentes.

*Pacientes de edad avanzada (ver secciones 4.4 y 5.2)*

Los pacientes de edad avanzada pueden ser tratados con Lipertance dependiendo de la función renal.

*Insuficiencia hepática (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).*

Lipertance debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Lipertance está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

*Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lipertance en niños y adolescentes. No hay datos disponibles. Por tanto, no se recomienda su uso en niños y adolescentes.

### Forma de administración

Uso oral.

El comprimido de Lipertance debe tomarse como dosis única una vez al día, preferiblemente por la mañana antes del desayuno.

## 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquier otro inhibidor de la ECA, a los derivados de la dihidropiridina o estatina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- Enfermedad hepática activa o elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad;
- Durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilicen las medidas anticonceptivas adecuadas (ver sección 4.6);
- Uso concomitante con antivirales contra la hepatitis C como glecaprevir/pibrentasvir;

- Hipotensión grave;
- Shock, incluyendo shock cardiogénico;
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, miocardiopatía hipertrófica obstructiva y estenosis aórtica de grado alto);
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable después de un infarto agudo de miocardio;
- Antecedentes de angioedema (edema de Quincke) relacionados con terapia previa con IECA;
- Angioedema hereditario o idiopático;
- Uso concomitante con productos que contienen aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml / min / 1,73m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1);
- Uso concomitante con sacubitril/valsartán. Lipertance no debe iniciarse antes de las 36 horas posteriores a la última dosis de sacubitril/valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5);
- Tratamientos extracorpóreos que conllevan al contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente (ver sección 4.5);
- Estenosis bilateral grave de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en un único riñón funcional (ver sección 4.4).

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

**Las advertencias y precauciones especiales relacionadas con atorvastatina, perindopril y amlodipino son aplicables a Lipertance.**

##### Insuficiencia hepática:

Debido al componente de atorvastatina en Lipertance, se deben realizar pruebas de función hepática periódicamente. Los pacientes que desarrollen cualquier signo o síntoma sugestivo de disfunción hepática deben realizarse pruebas de función hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta anomalía(s) quede(n) resulta(s). En caso de un aumento de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad (LSN), se recomienda una reducción de la dosis de atorvastatina valorando los componentes individuales o la suspensión de atorvastatina (ver sección 4.8). Lipertance debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

En raras ocasiones, los inhibidores de la ECA se han asociado con un síndrome que se inicia con ictericia colestásica y evoluciona a necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. No se comprende el mecanismo de este síndrome. Los pacientes en tratamiento con Lipertance que desarrollen ictericia o un aumento considerable de las enzimas hepáticas deben suspender el tratamiento con Lipertance y recibir un seguimiento médico adecuado (ver sección 4.8).

La vida media de amlodipino se prolonga y los valores de AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; No se han establecido recomendaciones posológicas. Es posible que se requiera una monitorización cuidadosa en pacientes tratados con Lipertance y que padecen insuficiencia hepática grave.

Teniendo en cuenta el efecto de atorvastatina, perindopril y amlodipino, Lipertance está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicables de las transaminasas séricas que superan 3 veces el valor máximo de normalidad. Lipertance debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y en pacientes que consuman cantidades sustanciales de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática. Si se requiere un cambio de posología, se debe realizar un ajuste de la dosis con los componentes individuales.

##### Efectos sobre el músculo esquelético:

La atorvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, en raras ocasiones puede afectar al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rabdomiólisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatina cinasa (CK) (> 10 veces el LSN), mioglobulinemia y mioglobulinuria que pueden producir insuficiencia renal.

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas, incluyendo atorvastatina. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina cinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina, anticuerpos anti-HMG-CoA reductasa positivos y mejora con inmunodepresores.

#### *Medición de creatina cinasa:*

La creatina cinasa (CK) no debe medirse después de un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CK están significativamente elevados (> 5 veces el LSN), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar los resultados.

#### Antes del tratamiento:

Atorvastatina debe prescribirse con precaución en pacientes con factores predisponentes a la rabdomiólisis. Antes de comenzar el tratamiento con estatinas, se deben determinar los niveles de CK en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Antecedentes de toxicidad muscular con una estatina o fibrato.
- Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol.
- En personas de edad avanzada (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rabdomiólisis.
- Situaciones en las que puede producirse un aumento de los niveles plasmáticos, como interacciones (ver sección 4.5) y poblaciones especiales, incluidas subpoblaciones genéticas (ver sección 5.2).

En tales situaciones, se debe considerar el riesgo del tratamiento en relación con el posible beneficio y se recomienda la monitorización clínica.

Si inicialmente los niveles de CK se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el LSN), el tratamiento no debe iniciarse.

#### Durante el tratamiento:

- Se debe indicar a los pacientes que informen rápidamente cualquier dolor, calambres o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de malestar o fiebre.
- Si aparecen tales síntomas mientras un paciente está recibiendo tratamiento con Lipertance, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el LSN), el tratamiento se debe interrumpir.
- Si los síntomas musculares son graves y causan malestar diario, incluso si los niveles de CK se elevan a  $\leq 5$  x LSN, se debe considerar la interrupción del tratamiento.
- Si los síntomas se resuelven y los niveles de CK vuelven a la normalidad, se puede considerar la reintroducción de atorvastatina o la introducción de una estatina alternativa a la dosis más baja y con un estrecho seguimiento.

- Lipertance debe suspenderse inmediatamente si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK ( $> 10 \times \text{LSN}$ ), o si se diagnostica o hay sospecha de rhabdomiólisis.

#### *Tratamiento concomitante con otros medicamentos:*

Debido al componente de atorvastatina, el riesgo de rhabdomiólisis aumenta cuando Lipertance se administra concomitantemente con ciertos medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de atorvastatina, como inhibidores potentes de CYP3A4 o proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir e inhibidores de la proteasa del VIH, incluidos ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). El riesgo de miopatía también puede aumentar con el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fibríco, antivirales para el tratamiento de la hepatitis C (VHC) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina o ezetimiba. Si es posible, se deben considerar terapias alternativas (que no interaccionen) en lugar de estos medicamentos.

En los casos en que sea necesaria la coadministración de estos medicamentos con Lipertance, se deben considerar cuidadosamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante. Cuando los pacientes están recibiendo medicamentos que aumentan la concentración plasmática de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja, por lo que se debe considerar la reducción de la dosis con los componentes individuales. Además, en el caso de inhibidores potentes del CYP3A4, se debe considerar una dosis inicial más baja de atorvastatina y se recomienda una monitorización clínica adecuada de estos pacientes (ver sección 4.5).

Debido al componente de atorvastatina, Lipertance no debe coadministrarse con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de 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, se debe interrumpir el tratamiento con estatinas durante el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rhabdomiólisis (incluidas algunas muertes) en pacientes que recibieron ácido fusídico en combinación con estatinas (ver sección 4.5). Se debe advertir al paciente que contacte con el médico de inmediato si experimenta algún síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular.

La terapia con estatinas puede reanudarse siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando se necesite ácido fusídico sistémico prolongado, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la coadministración de Lipertance y ácido fusídico solo debe considerarse caso por caso y bajo una estrecha supervisión médica.

#### Enfermedad pulmonar intersticial:

Se han notificado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente en terapias a largo plazo (ver sección 4.8). Las características que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro de la salud general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, se debe interrumpir el tratamiento con Lipertance.

#### Diabetes mellitus:

Existen evidencias que sugieren que las estatinas elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir un nivel de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Sin embargo, este riesgo se ve compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas y, por lo tanto, no deben ser una razón para interrumpir el tratamiento con Lipertance. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , triglicéridos

elevados, hipertensión) deben ser controlados tanto clínica como bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales cuando se tratan con Lipertance.

En pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina, el control glucémico debe vigilarse estrechamente durante el primer mes de tratamiento con medicamentos que contengan un inhibidor de la ECA, como Lipertance (ver sección 4.5).

#### Insuficiencia cardíaca:

Lipertance debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca. En un estudio a largo plazo controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clases III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo placebo (ver sección 5.1). Los medicamentos que contienen bloqueantes de los canales de calcio, incluido amlodipino, deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y la mortalidad.

#### Hipotensión:

Los inhibidores de la ECA, como perindopril, pueden provocar una disminución de la tensión arterial. La hipotensión sintomática se observa raramente en pacientes con hipertensión no complicada y es más probable que ocurra en pacientes con hipovolemia, por ejemplo, por tratamiento con diuréticos, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos, o que tienen hipertensión grave dependiente de renina (ver secciones 4.5 y 4.8). En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática. Esto es más probable que ocurra en aquellos pacientes con grados más severos de insuficiencia cardíaca, como se refleja en el uso de altas dosis de diuréticos de asa, hiponatremia o insuficiencia renal funcional. En pacientes con mayor riesgo de hipotensión sintomática, se debe monitorizar estrechamente el inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis (ver sección 4.8). Se deben tener en cuenta consideraciones similares en los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en los que una caída excesiva de la presión arterial podría provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce una hipotensión, el paciente debe colocarse en posición supina y, si es necesario, debe recibir una infusión intravenosa de una solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio. Una respuesta hipotensiva transitoria no es una contraindicación para dosis adicionales, que generalmente se pueden administrar sin dificultad una vez que la presión arterial ha aumentado después de la expansión de volumen.

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que tienen la presión arterial normal o baja, puede producirse una disminución adicional de la presión arterial sistémica con perindopril. Este efecto es anticipado y, por lo general, no es motivo para interrumpir el tratamiento. Si la hipotensión se vuelve sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Lipertance.

#### Estenosis de la válvula aórtica y mitral:

Al igual que con otros medicamentos que contienen inhibidores de la ECA como perindopril, Lipertance debe administrarse con precaución a pacientes con estenosis de la válvula mitral o estenosis aórtica significativa que no es de alto grado. El uso de Lipertance está contraindicado en pacientes con obstrucción grave del tracto de salida del ventrículo izquierdo (ver sección 4.3).

#### Trasplante de riñón:

No hay experiencia con respecto a la administración de perindopril arginina en pacientes con un trasplante de riñón reciente.

#### Hipertensión renovascular:

Existe un mayor riesgo de hipotensión e insuficiencia renal cuando se trata con inhibidores de la ECA a pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un solo riñón funcional (ver

sección 4.3). El tratamiento con diuréticos puede ser un factor contribuyente. La pérdida de la función renal puede ocurrir simplemente con pequeños cambios en la creatinina sérica incluso en pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal.

#### Insuficiencia renal:

Lipertance se puede administrar en pacientes con aclaramiento de creatinina  $\geq 60$  ml/min, y no es adecuado para pacientes con aclaramiento de creatinina  $<60$  ml / min (insuficiencia renal de moderada a grave). En estos pacientes, se recomienda una valoración individual de la dosis con los monocomponentes. La monitorización rutinaria de potasio y creatinina es parte de la práctica médica habitual en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.8).

En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, la hipotensión después del inicio de la terapia con inhibidores de la ECA, como perindopril, puede conducir a un deterioro adicional de la función renal. En esta situación se ha reportado la aparición de insuficiencia renal aguda, generalmente reversible.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria a un solo riñón, que han sido tratados con inhibidores de la ECA, se ha observado aumentos en la urea en sangre y creatinina sérica, generalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento. Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Si también esta presente una hipertensión renovascular, existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal.

Algunos pacientes hipertensos sin aparente enfermedad vascular renal preexistente han desarrollado aumentos en la urea en sangre y en la creatinina sérica, generalmente leves y transitorios, especialmente cuando se ha administrado perindopril concomitantemente con un diurético. Esto es más probable que ocurra en pacientes con insuficiencia renal preexistente. Puede ser necesario reducir la dosis y/o suspender el diurético y/o Lipertance.

Amlodipino puede usarse a dosis normales en pacientes con insuficiencia renal. Los cambios en la concentración plasmática de amlodipino no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal. Amlodipino no es dializable.

No se ha probado el efecto de la combinación Lipertance en pacientes con insuficiencia renal. Las dosis de Lipertance deben respetar las recomendaciones de dosificación de los componentes individuales tomados por separado.

#### Pacientes en hemodiálisis:

Se han notificado reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo y tratados concomitantemente con un inhibidor de la ECA. En estos pacientes, se debe considerar el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis u otro agente antihipertensivo de diferente clase.

#### Hipersensibilidad/angioedema:

En raras ocasiones se ha notificado angioedema de cara, extremidades, labios, membranas mucosas, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido perindopril (ver sección 4.8). Esto puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. En tales casos, Lipertance debe suspenderse de inmediato y se debe iniciar una monitorización adecuada y continuarse hasta que haya una completa resolución de los síntomas. En aquellos casos en los que la hinchazón se limitaba a la cara y los labios, la afección generalmente se resolvía sin tratamiento, aunque los antihistamínicos han sido útiles para aliviar los síntomas.

El angioedema asociado a un edema laríngeo puede ser fatal. Cuando haya afectación de la lengua, la glotis o la laringe, que probablemente cause obstrucción de las vías respiratorias, se debe administrar de inmediato una terapia de emergencia. Esto puede incluir la administración de adrenalina y/o el

mantenimiento de una vía aérea permeable. El paciente debe estar bajo estrecha supervisión médica hasta que se haya producido una resolución completa y sostenida de los síntomas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con el tratamiento con inhibidores de la ECA pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras reciben Lipertance (ver sección 4.3).

En raras ocasiones se ha notificado angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaban dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo angioedema facial previo y los niveles de esterasa C-1 fueron normales. El angioedema se diagnosticó mediante procedimientos que incluían una tomografía computarizada abdominal, ultrasonidos o una cirugía y los síntomas se resolvieron después de suspender el inhibidor de la ECA. El angioedema intestinal debe incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes tratados con Lipertance que presentan dolor abdominal.

La combinación de perindopril con sacubitril/valsartán está contraindicada debido al aumento del riesgo de angioedema (ver sección 4.3). No se debe iniciar el tratamiento con sacubitril/valsartán hasta 36 horas después de tomar la última dosis del tratamiento con perindopril. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitril/valsartán, no se debe iniciar el tratamiento con perindopril hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán (ver secciones 4.3 y 4.5). El uso concomitante de inhibidores de la ECA con inhibidores de endopeptidasa neutra (EPN) (por ejemplo, racecadotril), inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (por ejemplo, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) pueden aumentar el riesgo de angioedema (por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5). Se debe tener precaución al iniciar racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (por ejemplo, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) en pacientes que ya estén tomando un inhibidor de la ECA.

#### Reacciones anafilácticas durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL):

En raras ocasiones, los pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano han experimentado reacciones anafilácticas potencialmente mortales. Estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente la terapia con inhibidores de la ECA antes de cada aféresis.

#### Reacciones anafilácticas durante la desensibilización:

Los pacientes que reciben medicamentos que contienen inhibidores de la ECA, como Lipertance, durante el tratamiento de desensibilización (por ejemplo, veneno de himenópteros) han experimentado reacciones anafilácticas. En los mismos pacientes, estas reacciones se evitaron cuando se suspendieron temporalmente los inhibidores de la ECA, pero reaparecieron tras una reexposición inadvertida.

#### Neutropenia/Agranulocitosis/Trombocitopenia/Anemia:

Se han notificado casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes que reciben inhibidores de la ECA. En pacientes con función renal normal y sin otros factores de complicación, la neutropenia ocurre raramente. Lipertance debe usarse con extrema precaución en pacientes con enfermedad vascular del colágeno, terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores de complicación, especialmente si existe insuficiencia renal preexistente. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, que en algunos casos no respondieron a la terapia antibiótica intensiva. Si se utiliza Lipertance en estos pacientes, se recomienda una monitorización periódica del recuento de glóbulos blancos y se debe dar instrucciones a los pacientes para que notifiquen cualquier signo de infección (por ejemplo, dolor de garganta, fiebre).

#### Raza:

Los inhibidores de la ECA causan un mayor porcentaje de angioedema en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas.

Lipertance, que contiene el inhibidor de la ECA perindopril, puede ser menos eficaz para reducir la presión arterial en personas de raza negra que en personas de otra raza, posiblemente debido a una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

#### Tos:

Se ha informado tos con el uso de inhibidores de la ECA. La tos se caracteriza por ser no productiva, persistente y se resuelve después de suspender el tratamiento. La tos inducida por inhibidores de la ECA debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos en pacientes tratados con Lipertance.

#### Intervención quirúrgica/Anestesia:

En pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, Lipertance puede bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. El tratamiento debe suspenderse un día antes de la cirugía. Si se produce hipotensión y se considera que se debe a este mecanismo, se puede corregir mediante aumento de la volemia.

#### Hiperpotasemia:

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido perindopril, los inhibidores de la ECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen aquellos con insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio; o aquellos pacientes que toman otros medicamentos asociados con aumentos en el potasio sérico (por ejemplo, heparina, cotrimoxazol también conocido como trimetoprim/sulfametoxazol) y especialmente antagonistas de la aldosterona o antagonista de los receptores de angiotensina. El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sucedáneos de la sal que contienen potasio, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, puede provocar un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede provocar arritmias graves, algunas veces mortales. Los diuréticos ahorradores de potasio y los antagonista de los receptores de angiotensina deben usarse con precaución en pacientes que reciben inhibidores de la ECA, y deben monitorizarse el potasio sérico y la función renal. Si se considera apropiado el uso concomitante de los agentes mencionados anteriormente con Lipertance, deben usarse con precaución y con un control frecuente del potasio sérico (ver sección 4.5).

#### Combinación con litio:

No se recomienda la combinación de litio y medicamentos que contienen perindopril, como Lipertance (ver sección 4.5).

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

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

Si la terapia de doble bloqueo se considera absolutamente necesaria, esto solo debe ocurrir bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben usarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

#### Aldosteronismo primario:

Generalmente los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden a los fármacos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda el uso de este producto.

#### Excipientes:

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

Lipertance contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "exento de sodio".

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

Los datos de ensayos clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de eventos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluida insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un único agente que actúe sobre SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con Lipertance y otros medicamentos, aunque se han realizado estudios con atorvastatina, perindopril y amlodipino por separado. Los resultados de estos estudios se proporcionan a continuación.

#### *Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema.*

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitril/valsartán está contraindicado ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.4). No se debe iniciar el tratamiento con sacubitril/valsartán hasta 36 horas después de la última dosis del tratamiento con perindopril. El tratamiento con perindopril no debe iniciarse hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartán (ver secciones 4.3 y 4.4).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y gliptinas (por ejemplo, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

#### *Medicamentos inductores de hiperpotasemia:*

Aunque el potasio sérico normalmente permanece dentro de los límites normales, puede producirse hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con Lipertance. Algunos fármacos o clases terapéuticas pueden aumentar la aparición de hiperpotasemia: aliskiren, sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, AINEs, heparinas, agentes inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), ya que se sabe que la trimetoprima actúa como un diurético ahorrador de potasio como la amilorida. La combinación de estos fármacos aumenta el riesgo de hiperpotasemia. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Lipertance con los medicamentos mencionados anteriormente. Si está indicado el uso concomitante, deben usarse con precaución y con una monitorización frecuente del potasio sérico.

Uso concomitante contraindicado (ver sección 4.3):

<b>Componente</b>	<b>Interacción conocida con el producto</b>	<b>Interacción con otro medicamento</b>
Perindopril	Aliskiren	El tratamiento concomitante con Lipertance y aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> ), debido al riesgo de hiperpotasemia, empeoramiento de la función renal y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.
	Tratamientos extracorpóreos	Tratamientos extracorpóreos que conducen al contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente, como diálisis o hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (por ejemplo, membranas de poliacrilonitrilo) y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano debido al aumento del riesgo de reacciones anafilácticas graves (ver sección 4.3). Si se requiere tal tratamiento, se debe considerar el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de agente antihipertensivo.
Atorvastatina	Glecaprevir/pibrentasvir	La terapia concomitante con Lipertance está contraindicada debido a un mayor riesgo de miopatía.

No se recomienda el uso concomitante (ver sección 4.4):

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
Atorvastatina	Inhibidores potentes de CYP3A4	<p>La atorvastatina es metabolizada por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es un sustrato de los transportadores hepáticos, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y el transportador 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos de OATP1B1. Atorvastatina también se identifica como un sustrato de de los transportadores de eflujo glucoproteína-P (gp-P) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que pueden limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina (ver sección 5.2). La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de CYP3A4 o proteínas transportadoras puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. El riesgo también puede aumentar con la administración concomitante de atorvastatina con otros medicamentos que pueden inducir miopatía, como los derivados del ácido fíbrico y ezetimibe (ver sección 4.4).</p> <p>Se ha demostrado que los inhibidores potentes de CYP3A4 conducen a concentraciones marcadamente aumentadas de atorvastatina. Se debe evitar, si es posible, la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, algunos antivirales utilizados en el tratamiento del VHC (por ejemplo, elbasvir/grazoprevir) e inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo lopinavir atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) con Lipertance. En los casos en los que no se pueda evitar la administración concomitante de estos medicamentos con Lipertance, se deben considerar dosis más bajas de atorvastatina en Lipertance y se recomienda una monitorización clínica adecuada del paciente (ver tabla 1).</p>
Perindopril	Aliskiren	<p>En pacientes que no sean diabéticos o con insuficiencia renal, no se recomienda el tratamiento concomitante con Lipertance y aliskiren.</p>

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
	Terapia concomitante con inhibidor de la ECA y antagonista del receptor de angiotensina	Se ha informado en la bibliografía que en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, insuficiencia cardíaca o diabetes con daño de órganos terminales, la terapia concomitante con un inhibidor de la ECA, como perindopril en Lipertance, y un antagonista de los receptores de angiotensina se asocia con una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y empeoramiento de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un agente único del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El doble bloqueo (por ejemplo, mediante la combinación de un inhibidor de la ECA con un antagonista del receptor de angiotensina II) debe limitarse a casos definidos individualmente con una estrecha vigilancia de la función renal, los niveles de potasio y la presión arterial.
	Estramustina	Riesgo de aumento de efectos adversos como edema angioneurótico (angioedema).
	Litio	Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. No se recomienda el uso de Lipertance con litio, pero si la combinación resulta necesaria, se debe realizar una monitorización cuidadosa de los niveles séricos de litio (ver sección 4.4).
	Diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, triamtereno, amilorida, eplerenona, espironolactona), sales de potasio	Se sabe que estos fármacos inducen hiperpotasemia (potencialmente letal), especialmente en combinación con insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos aditivos). No se recomienda la combinación de Lipertance con estos medicamentos (ver sección 4.4). No obstante, si está indicado el uso concomitante, deben usarse con precaución y con un control frecuente del potasio y la creatinina séricos.
Amlodipino	Dantroleno (infusión)	En animales, se observa fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia después de la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración concomitante de medicamentos que contienen bloqueantes de los canales de calcio como Lipertance en pacientes susceptibles a la hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.
Atorvastatina/ amlodipino	Pomelo o zumo de pomelo	No se recomienda la administración concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina (ver tabla 1).

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
		No se recomienda la administración de Lipertance, que contiene amlodipino, con pomelo o zumo de pomelo, ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de los efectos reductores de la presión arterial.

*Uso concomitante que requiere cuidados especiales:*

<b>Componente</b>	<b>Interacción conocida con el producto</b>	<b>Interacción con otro medicamento</b>
Atorvastatina	Inhibidores moderados de CYP3A4	Los inhibidores moderados de CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver tabla 1). Se ha observado un mayor riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción que evalúen los efectos de la amiodarona o el verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto la amiodarona como el verapamilo inhiben la actividad de CYP3A4 y que su administración concomitante con atorvastatina puede resultar en una mayor exposición a atorvastatina. Por lo tanto, se debe considerar una dosis máxima más baja del componente de atorvastatina en Lipertance y se recomienda una monitorización clínica adecuada del paciente cuando se usa concomitantemente con inhibidores moderados del CYP3A4. Se recomienda una monitorización clínica adecuada después del inicio o tras los ajustes de dosis del inhibidor.
	Inductores CYP3A4	La administración concomitante de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A (por ejemplo, efavirenz, rifampicina, hierba de San Juan) puede reducir de forma variable las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver tabla 1). Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina (inducción del citocromo P450 3A e inhibición del transportador de captación de hepatocitos OATP1B1), se recomienda la administración simultánea de Lipertance con rifampicina, ya que la administración tardía de atorvastatina después de la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Sin embargo, se desconoce el efecto de la rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos y, si no se puede evitar la administración concomitante, se debe controlar cuidadosamente la eficacia de los pacientes.

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
Digoxina		<p>Cuando se administraron simultáneamente múltiples dosis de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones de digoxina en el estado estacionario aumentan ligeramente (ver tabla 2). Los pacientes que toman digoxina deben ser monitorizados adecuadamente.</p>
Ezetimiba		<p>El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia con eventos musculares, incluida la rabdomiólisis. Por tanto, el riesgo de estos acontecimientos puede aumentar con el uso concomitante de ezetimiba y Lipertance. Se recomienda una monitorización clínica adecuada de estos pacientes.</p>
Ácido fusídico		<p>El riesgo de miopatía, incluida rabdomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (farmacodinámico o farmacocinético, o ambos) aún se desconoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluidas algunas muertes) en pacientes que recibieron esta combinación. Si es necesario el tratamiento con ácido fusídico sistémico, se debe interrumpir el tratamiento con Lipertance mientras dure el tratamiento con ácido fusídico (ver sección 4.4).</p>
Gemfibrozilo /derivados del ácido fíbrico		<p>El uso de fibratos en monoterapia se asocia ocasionalmente con eventos relacionados con los músculos, incluida la rabdomiólisis (ver tabla 1). El riesgo de estos eventos puede aumentar con el uso concomitante de derivados del ácido fíbrico y atorvastatina. Si no se puede evitar la administración concomitante, se debe utilizar la dosis más baja de atorvastatina en Lipertance para lograr el objetivo terapéutico y se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes (ver sección 4.4).</p>

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
Inhibidores de transporte		<p>Los inhibidores de las proteínas de transporte (por ejemplo, ciclosporina, letermovir) pueden aumentar la exposición sistémica de atorvastatina (ver tabla 1). Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores hepáticos sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos. Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda una reducción de la dosis y un control clínico de la eficacia.</p> <p>No se recomienda el uso de Lipertance en pacientes que toman letermovir administrado de forma concomitante con ciclosporina (ver sección 4.4).</p>
Warfarina		<p>En un estudio clínico en pacientes que recibieron tratamiento crónico con warfarina, la administración concomitante de 80 mg de atorvastatina diaria con warfarina provocó una pequeña disminución de aproximadamente 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de dosificación, que volvió a la normalidad dentro de los 15 días de tratamiento con atorvastatina. Aunque solo se han notificado casos muy raros de interacciones anticoagulantes clínicamente significativas, se debe determinar el tiempo de protrombina antes de comenzar con Lipertance en pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos y con suficiente frecuencia durante la terapia inicial para asegurar que no se produzca una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se ha documentado un tiempo de protrombina estable, se pueden monitorizar los tiempos de protrombina en los intervalos generalmente recomendados para pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia o se suspende la dosis del componente de atorvastatina en Lipertance, se debe repetir el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado con hemorragias ni con cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.</p>

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
Perindopril	Agentes antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales)	Los estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales) puede provocar un aumento del efecto hipoglucemiante con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno parece ser más probable que ocurra durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal. El control glucémico debe vigilarse de cerca durante el primer mes de tratamiento.
	Baclofeno	Incremento del efecto antihipertensivo. Si es necesario monitorizar la presión arterial y adaptar la dosis de antihipertensivos.
	Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (incluido ácido acetilsalicílico $\geq 3$ g / día)	<p>Cuando se administran inhibidores de la ECA simultáneamente con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (es decir, ácido acetilsalicílico en regímenes de dosificación antiinflamatorios, inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos), puede producirse una atenuación del efecto antihipertensivo.</p> <p>El uso concomitante de inhibidores de la ECA y AINEs puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal, incluida una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con función renal preexistente deficiente. La combinación de Lipertance con AINEs debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal después del inicio de la terapia concomitante y posteriormente de forma periódica.</p>

<b>Componente</b>	<b>Interacción conocida con el producto</b>	<b>Interacción con otro medicamento</b>
Amlodipino	Inhibidores de CYP3A4	El uso concomitante de amlodipino con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 (inhibidores de proteasa, antifúngicos azoles, macrólidos como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo de la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética (PK) puede ser más pronunciada en pacientes de edad avanzada. Por tanto, puede ser necesario un seguimiento clínico y un ajuste de la dosis. Existe un mayor riesgo de hipotensión en pacientes que reciben claritromicina con amlodipino. Se recomienda una estrecha observación de los pacientes cuando se coadministra amlodipino con claritromicina.
	Inductores CYP3A4	Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe controlar la presión arterial y considerar la regulación de la dosis durante y después de la medicación concomitante, especialmente con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, <i>hypericum perforatum</i> ).

*Se debe tener en cuenta el uso concomitante:*

<b>Componente</b>	<b>Interacción conocida con el producto</b>	<b>Interacción con otro medicamento</b>
Atorvastatina	Colchicina	Aunque no se han realizado estudios de interacción con atorvastatina y colchicina, se han notificado casos de miopatía con atorvastatina cuando se administra con colchicina, y se debe tener precaución al prescribir atorvastatina con colchicina.
	Colestipol	Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron menores (aproximadamente un 25%) cuando colestipol se administró concomitantemente con atorvastatina. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se coadministraron atorvastatina y colestipol que cuando se administró cualquiera de los dos medicamentos por separado.

<b>Componente</b>	<b>Interacción conocida con el producto</b>	<b>Interacción con otro medicamento</b>
	Anticonceptivos orales	La administración concomitante de atorvastatina con un anticonceptivo oral produjo aumentos en las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinilestradiol (ver tabla 2).
Perindopril	Simpaticomiméticos	Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA.
	Antidepresivos tricíclicos/ Antipsicóticos/anestésicos	El uso concomitante de ciertos medicamentos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con inhibidores de la ECA puede producir una reducción adicional de la presión arterial (ver sección 4.4).
	Oro	En raras ocasiones se han notificado reacciones nitritóidicas (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes en tratamiento con oro inyectable (aurotiomalato de sodio) y tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA, incluido perindopril.
Amlodipino	Digoxina, atorvastatina o warfarina	En los estudios de interacciones clínicas, amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, warfarina.
	Tacrolimus	Existe el riesgo de un aumento de los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando se coadministra con amlodipino. Para evitar la toxicidad del tacrolimus, la administración de amlodipino a un paciente tratado con tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y el ajuste de la dosis de tacrolimus cuando sea apropiado.
	Inhibidores de la diana de la rapamicina (mTOR)	Los inhibidores de mTOR como sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos de CYP3A. Amlodipino es un inhibidor débil de CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.

Componente	Interacción conocida con el producto	Interacción con otro medicamento
	Ciclosporina	No se han realizado estudios de interacción farmacológica con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos u otras poblaciones, con la excepción de pacientes con trasplante renal, donde se observaron aumentos variables de la concentración mínima (promedio de 0% a 40%) de ciclosporina. Se debe considerar la monitorización de los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal en tratamiento con amlodipino, y se deben realizar reducciones de dosis de ciclosporina según sea necesario.
Perindopril / amlodipino	Agentes antihipertensivos y vasodilatadores.	El uso concomitante de estos agentes puede aumentar los efectos hipotensores de Lipertance. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede reducir aún más la presión arterial.

Tabla 1. Efecto del medicamento administrado concomitantemente sobre la farmacocinética de atorvastatina

Medicamento administrado concomitantemente y régimen de dosificación	Atorvastatina		
	Dosis	Ratio del AUC <sup>&amp;</sup>	Recomendación clínica <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg BID / Ritonavir 200 mg BID, 8 días (días 14 a 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	9,4	En los casos en que sea necesaria la administración concomitante con atorvastatina, no exceder los 10 mg diarios de atorvastatina. Se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Telaprevir 750 mg, cada 8 h, 10 días	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporina 5,2 mg / kg / día, dosis estable	10 mg, OD, durante 28 días	8,7	
Lopinavir 400 mg BID / Ritonavir 100 mg BID, 14 días	20 mg, OD, durante 4 días	5,9	En los casos en que sea necesaria la administración concomitante con atorvastatina, se recomiendan dosis de mantenimiento más bajas de atorvastatina. A dosis de atorvastatina superiores a 20 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Claritromicina 500 mg BID, 9 días	80 mg, OD, durante 8 días	4,5	
Saquinavir 400 mg BID / Ritonavir (300 mg BID entre los días 5-7,	40 mg, OD, durante 4 días	3,9	En los casos en que sea necesaria la administración concomitante con

Medicamento administrado concomitantemente y régimen de dosificación	Atorvastatina		
	Dosis	Ratio del AUC <sup>&amp;</sup>	Recomendación clínica <sup>#</sup>
aumentado a 400 mg BID el día 8), días 4-18, 30 min después de la dosis de atorvastatina			atorvastatina, se recomiendan dosis de mantenimiento más bajas de atorvastatina. A dosis de atorvastatina superiores a 40 mg, se recomienda la monitorización clínica de estos pacientes.
Darunavir 300 mg BID / Ritonavir 100 mg BID, 9 días	10 mg, OD, durante 4 días	3,4	
Itraconazol 200 mg OD, 4 días	40 mg, SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID / Ritonavir 100 mg BID, 14 días	10 mg, OD, durante 4 días	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 días	10 mg, OD, durante 4 días	2,3	
Letermovir 480 mg OD, 10 días	20 mg SD	3,29	La dosis de atorvastatina no debe exceder una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con productos que contienen letermovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 días	10 mg, OD, durante 28 días	1,74 <sup>^</sup>	Sin recomendación específica.
Zumo de pomelo, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	No se recomienda la ingesta concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina.
Diltiazem 240 mg OD, 28 días	40 mg, SD	1,51	Tras el inicio o después de ajuste de dosis de diltiazem, se recomienda una monitorización clínica adecuada de estos pacientes.
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	10 mg, SD	1,33	Se recomienda la dosis máxima más baja y una monitorización clínica de estos pacientes.
Amlodipino 10 mg, dosis única	80 mg, SD	1,18	Sin recomendación específica.
Cimetidina 300 mg QID, 2 semanas	10 mg, OD, durante 2 semanas	1,00	Sin recomendación específica.
Colestipol 10 g BID, 24 semanas	40 mg OD durante 8 semanas	0,74 <sup>**</sup>	Sin recomendación específica
Suspensión antiácida de hidróxidos de magnesio	10 mg, OD, durante 15 días	0,66	Sin recomendación específica.

Medicamento administrado concomitantemente y régimen de dosificación	Atorvastatina		
	Dosis	Ratio del AUC <sup>&amp;</sup>	Recomendación clínica <sup>#</sup>
y aluminio, 30 ml QID, 17 días			
Efavirenz 600 mg OD, 14 días	10 mg durante 3 días	0,59	Sin recomendación específica.
Rifampicina 600 mg OD, 7 días (administrado concomitantemente)	40 mg SD	1,12	Si no se puede evitar la coadministración, se recomienda la coadministración simultánea de atorvastatina con rifampicina, con seguimiento clínico.
Rifampicina 600 mg OD, 5 días (dosis separadas)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozilo 600 mg BID, 7 días	40 mg SD	1,35	Se recomienda una dosis inicial más baja y un seguimiento clínico de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 días	40 mg SD	1,03	Se recomienda una dosis inicial más baja y una monitorización clínica de estos pacientes.
Boceprevir 800 mg TID, 7 días	40 mg SD	2,3	Se recomienda una dosis inicial más baja y una monitorización clínica de estos pacientes. La dosis de atorvastatina no debe exceder una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con boceprevir.
Glecaprevir 400 mg una vez al día/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 días	10 mg OD por 7 días	8,3	La administración concomitante con productos que contienen glecaprevir o pibrentasvir está contraindicada (ver sección 4.3).
Elbasvir 50 mg OD / Grazoprevir 200 mg OD, 13 días	10 mg SD	1,95	La dosis de atorvastatina no debe exceder una dosis diaria de 20 mg durante la administración concomitante con productos que contienen elbasvir o grazoprevir.

OD = una vez al día, SD = dosis única, BID = dos veces al día, QID = cuatro veces al día, TID = tres veces al día  
El aumento se indica como "↑", la disminución como "↓"

& Los datos proporcionados como un cambio de x veces representan una relación simple entre la administración concomitante y atorvastatina sola (es decir, 1 veces = sin cambios). Los datos proporcionados como % de cambio representan % de diferencia con respecto a atorvastatina sola (es decir, 0% = sin cambio).

#Ver las secciones 4.4 y 4.5 para conocer la importancia clínica.

\* Contiene uno o más componentes que inhiben CYP3A4 y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP3A4. La ingesta de un vaso de 240 ml de zumo de pomelo también resultó en una disminución del AUC del 20,4% para el metabolito activo ortohidroxi. Grandes cantidades de zumo de pomelo (más de 1,2 l al día durante 5 días) aumentaron el AUC de atorvastatina 2,5 veces y el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa activos (atorvastatina y metabolitos) 1,3 veces.

\*\* Proporción basada en una sola muestra tomada 8-16 h después de la dosis.

^ Actividad equivalente total de atorvastatina

*Tabla 2. Efecto de atorvastatina sobre la farmacocinética de medicamentos administrados concomitantemente*

Régimen de dosificación de atorvastatina	de	Medicamentos administrados concomitantemente		
		Medicamento / dosis (mg)	Ratio del AUC <sup>&amp;</sup>	Recomendación clínica
80 mg, OD, durante 10 días		Digoxina, 0,25 mg, OD, 20 días	1,15	Los pacientes que toman digoxina deben ser monitorizados adecuadamente.
40 mg, OD, durante 22 días		Anticonceptivo oral OD, 2 meses - Noretindrona, 1 mg - Etinilestradiol, 35 µg	1,28 1,19	Sin recomendación específica.
80 mg, OD, durante 15 días		*Fenazona, 600 mg, SD	1,03	Sin recomendación específica.
10 mg, SD		Tipranavir 500 mg BID / ritonavir 200 mg BID, 7 días	1,08	Sin recomendación específica.
10 mg, OD, durante 4 días		Fosamprenavir 1400 mg, BID, 14 días	0,73	Sin recomendación específica.
10 mg, OD, durante 4 días		Fosamprenavir 700 mg BID / ritonavir 100 mg BID, 14 días	0,99	Sin recomendación específica.

OD = una vez al día, SD = dosis única, BID = dos veces al día

El aumento se indica como "↑", la disminución como "↓"

& Los datos proporcionados como % de cambio representan el % de diferencia en relación con la atorvastatina sola (es decir, 0% = sin cambios)

\* La administración concomitante de múltiples dosis de atorvastatina y fenazona mostró pocos efectos o efecto indetectable en el aclaramiento de fenazona.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Lipertance está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (ver sección 4.3).

## **Mujeres en edad fértil**

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

### ***Embarazo:***

#### Atorvastatina

No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No se han realizado ensayos clínicos controlados con atorvastatina en mujeres embarazadas. Raramente se han notificado informes de anomalías congénitas después de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

El tratamiento materno con atorvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato, que es un precursor de la biosíntesis del colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico y, por lo general, la interrupción de los medicamentos hipolipemiantes durante el embarazo debería tener poco impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado con la hipercolesterolemia primaria.

Por estos motivos, la atorvastatina no debe administrarse a mujeres embarazadas, que intenten quedarse embarazadas o que se sospeche que están embarazadas. El tratamiento con atorvastatina debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se confirme la ausencia de embarazo (ver sección 4.3).

#### Perindopril

No se recomienda el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo. El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3).

La evidencia epidemiológica con respecto al riesgo de teratogenicidad después de la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirma un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición al tratamiento con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). En caso de que se haya producido una exposición al inhibidor de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda una exploración ecográfica de la función renal y del cráneo. Se debe vigilar estrechamente a los lactantes cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA para detectar hipotensión (ver también las secciones 4.3 y 4.4).

#### Amlodipino

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

### ***Lactancia:***

#### Atorvastatina

Se desconoce si la atorvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos son similares a las de la leche (ver sección 5.3). Debido a su potencial de causar reacciones adversas graves, las mujeres que toman atorvastatina no deben amamantar a sus hijos. La atorvastatina está contraindicada durante la lactancia (ver sección 4.3).

### Perindopril

Debido a que no se dispone de información sobre el uso de perindopril durante la lactancia, no se recomienda perindopril y son preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en lactantes recién nacidos o pretérmino.

### Amlodipino

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

### ***Fertilidad:***

#### Atorvastatina

En estudios con animales, la atorvastatina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

#### Perindopril

No hubo ningún efecto sobre la función reproductora o la fertilidad.

#### Amlodipino

Se han informado cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides en algunos pacientes tratados con bloqueantes de los canales de calcio. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al efecto potencial de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas, se encontraron efectos adversos sobre la fertilidad masculina (ver sección 5.3).

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

No se han realizado estudios sobre el efecto de Lipertance sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

- La influencia de atorvastatina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Perindopril no tiene influencia directa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero en algunos pacientes pueden producirse reacciones individuales relacionadas con la presión arterial baja, especialmente al inicio del tratamiento o en combinación con otro medicamento antihipertensivo.
- Amlodipino puede tener una influencia leve o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si los pacientes que toman amlodipino sufren mareos, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, la capacidad de reacción puede verse afectada.

Como resultado, la capacidad para conducir o utilizar maquinaria puede verse afectada en pacientes que toman Lipertance. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento.

## **4.8. Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia con atorvastatina, perindopril y amlodipino administrados por separado incluyen: nasofaringitis, hipersensibilidad, hiperglucemia, dolor de cabeza, dolor faringolaríngeo, epistaxis, estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea, cambio de hábitos intestinales, mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón de las articulaciones, hinchazón del tobillo, dolor de espalda, prueba de función hepática anormal, aumento de la creatina cinasa en sangre, somnolencia, mareos, palpitaciones, rubor, dolor abdominal, edema, fatiga,

parestesia, discapacidad visual, diplopía, acúfenos, vértigo, hipotensión, tos, disnea, vómitos, disgeusia, erupción cutánea, prurito, astenia.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Se han observado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con atorvastatina, perindopril, amlodipino, o administradas por separado y clasificadas por órganos según el sistema MedDRA y con las frecuencias utilizando la siguiente convención:

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipino
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Frecuente	-	-
	Rinitis	-	Muy rara	Poco frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Rara	Muy rara	Muy rara
	Leucopenia/neutropenia	-	Muy rara	Muy rara
	Eosinofilia	-	Poco frecuente*	-
	Agranulocitosis o pancitopenia	-	Muy rara	-
	Anemia hemolítica en pacientes con deficiencia congénita de G-6PDH	-	Muy rara	-
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuente	-	Muy rara
	Anafilaxia	Muy rara	-	-
Trastornos endocrinos	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	-	Rara	-
Trastornos del metabolismo y la nutrición.	Hiperglucemia	Frecuente	-	Muy rara
	Hipoglucemia	Poco frecuente	Poco frecuente*	-
	Hiponatremia	-	Poco frecuente*	-
	Hiperpotasemia reversible al suspender medicación (ver sección 4.4)	-	Poco frecuente*	-
	Anorexia	Poco frecuente	-	-
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Poco frecuente	-	Poco frecuente
	Cambios de humor (incluyendo ansiedad)	-	Poco frecuente	Poco frecuente
	Alteraciones del sueño	-	Poco frecuente	-
	Depresión	-	Poco frecuente*	Poco frecuente
	Pesadillas	Poco frecuente	-	-
	Confusión	-	Muy rara	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	-	Poco frecuente*	Frecuente
	Mareo	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
	Dolor de cabeza	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Temblor	-	-	Poco frecuente

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipino
	Disgeusia	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
	Síncope	-	Poco frecuente*	Poco frecuente
	Hipoestesia	Poco frecuente	-	Poco frecuente
	Parestesia	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
	Hipertonía	-	-	Muy rara
	Neuropatía periférica	Rara	-	Muy rara
	Accidente cerebrovascular posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4).	-	Muy rara	-
	Amnesia	Poco frecuente	-	-
	Trastorno extrapiramidal (síndrome extrapiramidal)	-	-	No conocida
	<b>Trastornos oculares</b>	Alteraciones visuales	Rara	Frecuente
Diplopía		-	-	Frecuente
Visión borrosa		Poco frecuente	-	-
<b>Trastornos del oído y del laberinto.</b>	Acúfenos	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
	Vértigo	-	Frecuente	-
	Pérdida de la audición	Muy rara	-	-
<b>Trastornos cardiacos</b>	Infarto de miocardio secundario a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4).	-	Muy rara	Muy rara
	Angina de pecho (ver sección 4.4)	-	Muy rara	-
	Arritmia (incluida bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	-	Muy rara	Poco frecuente
	Taquicardia	-	Poco frecuente*	-
	Palpitaciones	-	Poco frecuente*	Frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>	Hipotensión (y efectos relacionados con la hipotensión)	-	Frecuente	Poco frecuente
	Vasculitis	-	Poco frecuente*	Muy rara
	Rubefacción	-	Rara*	Frecuente
	Fenómeno de Raynaud	-	No conocida	-
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Dolor faringolaríngeo	Frecuente	-	-
	Epistaxis	Frecuente	-	-
	Tos	-	Frecuente	Poco frecuente
	Disnea	-	Frecuente	Frecuente
	Broncoespasmo	-	Poco frecuente	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipino
	Neumonía eosinofílica	-	Muy rara	-
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Vómitos	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
	Dolor abdominal superior e inferior.	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Diarrea	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Estreñimiento	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Boca seca	-	Poco frecuente	Poco frecuente
	Pancreatitis	Poco frecuente	Muy rara	Muy rara
	Gastritis	-	-	Muy rara
	Hiperplasia gingival	-	-	Muy rara
	Cambio de hábito intestinal	-	-	Frecuente
	Eructo	Poco frecuente	-	-
	Flatulencia	Frecuente	-	-
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis citolítica o colestásica (ver sección 4.4).	Poco frecuente	Muy rara	Muy rara
	Ictericia	-	-	Muy rara
	Colestasis	Rara	-	-
	Insuficiencia hepática	Muy rara	-	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sarpullido	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
	Prurito	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
	Urticaria	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
	Púrpura	-	-	Poco frecuente
	Decoloración de la piel	-	-	Poco frecuente
	Hiperhidrosis	-	Poco frecuente	Poco frecuente
	Exantema	-	-	Poco frecuente
	Alopecia	Poco frecuente	-	Poco frecuente
	Angioedema (ver sección 4.4)	Rara	Poco frecuente	Muy rara
	Dermatitis exfoliativa	-	-	Muy rara
	Penfigoide	-	Poco frecuente*	-
	Agravamiento de la psoriasis	-	Rara*	-
	Síndrome de Stevens-Johnson	Rara	-	Muy rara
	Reacciones de fotosensibilidad	-	Poco frecuente*	Muy rara
	Necrolisis epidérmica tóxica	Rara	-	No conocida
Eritema multiforme	Rara	Muy rara	Muy rara	
Trastornos musculoesqueléticos	Inflamación de articulaciones	Frecuente	-	-
	Hinchazón de tobillos	-	-	Frecuente

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipino
Músculos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades	Frecuente	-	-
	Artralgia	Frecuente	Poco frecuente *	Poco frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente	Frecuente
	Mialgia	Frecuente	Poco frecuente *	Poco frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente	-	Poco frecuente
	Dolor de cuello	Poco frecuente	-	-
	Fatiga muscular	Poco frecuente	-	-
	Miopatía	Rara	-	-
	Miositis	Rara	-	-
	Rabdomiólisis	Rara	-	-
	Rotura muscular	Rara	-	-
	Tendinopatía a veces complicada con rotura	Rara	-	-
	Síndrome tipo lupus	Muy rara	-	-
	Miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección 4.4)	No conocida	-	-
	Trastornos renales y urinarios.	Trastorno de la micción	-	-
Nocturia		-	-	Poco frecuente
Polaquiuria		-	-	Poco frecuente
Insuficiencia renal		-	Poco frecuente	-
Insuficiencia renal aguda		-	Rara	-
Anuria/Oliguria		-	Rara*	-
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	-	Poco frecuente	Poco frecuente
	Ginecomastia	Muy rara	-	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
	Fatiga	Poco frecuente	-	Frecuente
	Edema	-	-	Muy frecuente
	Dolor de pecho	Poco frecuente	Poco frecuente *	Poco frecuente
	Dolor	-	-	Poco frecuente
	Malestar	Poco frecuente	Poco frecuente *	Poco frecuente
	Edema periférico	Poco frecuente	Poco frecuente *	-
	Pirexia	Poco frecuente	Poco frecuente *	-
Exploraciones complementaria	Urea elevada en sangre	-	Poco frecuente *	-

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipino
s	Creatinina elevada en sangre	-	Poco frecuente *	-
	Enzimas hepáticas elevadas	-	Rara	Muy rara**
	Bilirrubina elevada en sangre	-	Rara	-
	Aumento de peso	Poco frecuente	-	Poco frecuente
	Test de glóbulos blancos en orina positivo	Poco frecuente	-	-
	Pérdida de peso	-	-	Poco frecuente
	Test de función hepática anormal	Frecuente	-	-
	Creatina cinasa elevada en sangre	Frecuente	-	-
	Disminución de la hemoglobina y disminución del hematocrito	-	Muy rara	-
	<b>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos</b>	Caída	-	Poco frecuente *

\* Frecuencia calculada a partir de ensayos clínicos de eventos adversos detectados por notificación espontánea.

\*\* Principalmente compatible con colestasis

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

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

Se han informado los siguientes eventos adversos con algunas estatinas:

- Disfunción sexual.
- Depresión.
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con terapia a largo plazo (ver sección 4.4).
- Diabetes Mellitus: la frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC > 30 kg m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### **4.9. Sobredosis**

No hay información sobre la sobredosis de Lipertance en humanos.

##### ***Atorvastatina:***

##### Síntomas y manejo

No se dispone de un tratamiento específico para la sobredosis de atorvastatina. Si se produce una sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento sintomático e instaurarse las medidas de apoyo necesarias. Deben realizarse pruebas de función hepática y deben controlarse los niveles séricos de CK. Debido a la extensa unión de atorvastatina a proteínas plasmáticas, no se espera que la hemodiálisis mejore significativamente el aclaramiento de atorvastatina.

##### ***Perindopril:***

##### Síntomas:

Los síntomas asociados con la sobredosis de inhibidores de la ECA pueden incluir hipotensión, choque circulatorio, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareos, ansiedad y tos.

##### Manejo:

El tratamiento recomendado en caso de sobredosis es la infusión intravenosa de una solución de cloruro de sodio 9 mg / ml (0,9%). Si se produce hipotensión, el paciente debe colocarse en posición de shock. Si está disponible, también se puede considerar el tratamiento con infusión de angiotensina II y/o catecolaminas por vía intravenosas. Perindopril puede eliminarse de la circulación sistémica por hemodiálisis (ver sección 4.4). Está indicado el uso de marcapasos para una bradicardia resistente al tratamiento. Los signos vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina deben monitorizarse de forma continua.

##### ***Amlodipino:***

En humanos, la experiencia con sobredosis intencional es limitada.

##### Síntomas:

Los datos disponibles sugieren que una sobredosis grave podría provocar una vasodilatación periférica excesiva y, posiblemente, una taquicardia refleja. Se ha informado casos de hipotensión sistémica marcada y probablemente prolongada que puede llegar incluso al shock con resultado de muerte.

En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

##### Manejo:

La hipotensión clínicamente importante, debida a una sobredosis de amlodipino, requiere medidas de apoyo cardiovascular activas, incluida la monitorización frecuente de las funciones cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades y el control del volumen circulante y de la excreción de orina. La administración de vasoconstrictores puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial,

siempre que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato de calcio puede ser de ayuda para revertir los efectos del bloqueo de los canales del calcio. El lavado gástrico puede ser útil en algunos casos. La administración de carbón activado en voluntarios sanos, hasta 2 horas después de la ingestión de 10 mg de amlodipino, ha demostrado reducir de forma significativa la absorción de amlodipino.

Como amlodipino se une en una elevada proporción a las proteínas plasmáticas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

**Grupo farmacoterapéutico:** Agentes modificadores de lípidos en combinación con otros fármacos,  
**Código ATC:** C10BX11

Mecanismo de acción:

#### *Atorvastatina*

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

#### *Perindopril*

Perindopril es un inhibidor de la enzima que convierte la angiotensina I en angiotensina II (enzima convertidora de angiotensina, ECA). La enzima convertidora, o quinasa, es una exopeptidasa que permite la conversión de la angiotensina I en el vasoconstrictor angiotensina II, y que causa la degradación del vasodilatador bradiquinina en un heptapéptido inactivo. La inhibición de la ECA da como resultado una reducción de la angiotensina II en el plasma, lo que conduce a un aumento de la actividad plasmática de la renina (por inhibición de la autorregulación negativa de la liberación de renina) y disminuye la secreción de aldosterona. Dado que la ECA inactiva la bradiquinina, la inhibición de la ECA también da como resultado un aumento de la actividad de los sistemas de calcireína-cinina circulantes y locales (y, en consecuencia activación del sistema de prostaglandinas). Es posible que este mecanismo contribuya al efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA y sea parcialmente responsable de algunos de los efectos adversos (por ejemplo, la tos).

Perindopril actúa a través de su metabolito activo, el perindoprilato. Los otros metabolitos no muestran inhibición de la actividad *in vitro* de la ECA.

#### *Amlodipino*

Amlodipino es un inhibidor del flujo de entrada de iones de calcio, del grupo de las dihidropiridinas (bloqueador de los canales lentos del calcio o antagonista de los iones de calcio) que inhibe la entrada transmembrana de iones de calcio al músculo liso cardíaco y vascular.

Efectos farmacodinámicos:

### ***Atorvastatina***

Atorvastatina reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol y lipoproteínas en suero inhibiendo la HMG-CoA reductasa y la subsiguiente la biosíntesis hepática de colesterol y aumentando el número de receptores hepáticos para la LDL en la superficie celular, para mejorar la captación y el catabolismo de LDL.

Atorvastatina reduce la producción de LDL y la cantidad de partículas de LDL. Atorvastatina produce un aumento profundo y sostenido de la actividad del receptor de LDL junto con un cambio beneficioso en la calidad de las partículas de LDL circulantes. Atorvastatina es eficaz para reducir el LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica, una población que no responde habitualmente a los medicamentos hipolipemiantes.

### ***Perindopril***

#### ***Hipertensión:***

Perindopril es activo en todos los grados de hipertensión: leve, moderada, grave; se observa una reducción de la presión arterial sistólica y diastólica tanto en posición supina como en bipedestación.

Perindopril reduce la resistencia vascular periférica, lo que conduce a una reducción de la presión arterial. Como consecuencia, aumenta el flujo sanguíneo periférico, sin efecto sobre la frecuencia cardíaca.

El flujo sanguíneo renal aumenta por regla general, mientras que la tasa de filtración glomerular (TFG) generalmente no cambia.

#### ***Insuficiencia cardíaca:***

Perindopril reduce el trabajo cardíaco por una disminución de la precarga y la poscarga.

### ***Amlodipino***

El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se debe a un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular. El mecanismo exacto por el cual amlodipino reduce la angina de pecho no se ha determinado completamente; sin embargo, el amlodipino reduce la isquemia total mediante las dos acciones siguientes:

- 1) Amlodipino dilata las arteriolas periféricas y, por tanto, reduce la resistencia periférica total (postcarga) frente a la que trabaja el corazón. Dado que la frecuencia cardíaca permanece estable, esta reducción de la carga cardíaca da lugar a una reducción del consumo energético del miocardio y las necesidades de oxígeno.
- 2) El mecanismo de acción de amlodipino también implica probablemente la dilatación de las grandes arterias coronarias, así como de las arteriolas coronarias, tanto en regiones normales, como isquémicas. Esta dilatación aumenta el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo de la arteria coronaria (angina de Prinzmetal o variante).

## Eficacia clínica y seguridad:

Lipertance no se ha estudiado sobre la morbilidad y la mortalidad.

### ***Atorvastatina***

En un estudio de dosis respuesta, se ha demostrado que atorvastatina reduce las concentraciones de colesterol total (C-total) (30% - 46%), LDL-C (41% - 61%), apolipoproteína B (34% - 50%) y triglicéridos (14% - 33%) mientras que produce aumentos variables en HDL-C y apolipoproteína A1. Estos resultados son consistentes con lo observado en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, formas de hipercolesterolemia no familiar y en hiperlipidemia mixta, incluidos pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente.

Se ha demostrado que las reducciones en el C-total, el C-LDL y la apolipoproteína B reducen el riesgo de eventos cardiovasculares y la mortalidad cardiovascular.

### ***Hipercolesterolemia familiar homocigota***

En un estudio multicéntrico, abierto, de uso compasivo de 8 semanas con una fase de extensión opcional de duración variable, se incluyeron 335 pacientes, 89 de los cuales se identificaron como pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica. De estos 89 pacientes, el porcentaje medio de reducción del LDL-C fue de aproximadamente el 20%. Atorvastatina se administró en dosis de hasta 80 mg / día.

### ***Prevención de enfermedades cardiovasculares***

ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) es un ensayo aleatorizado internacional con un diseño factorial 2x2. ASCOT tuvo como objetivo comparar los efectos de dos regímenes de tratamiento antihipertensivo en 19.257 pacientes (Grupo de disminución de la presión arterial - ASCOT-BPLA) y los efectos de la adición de atorvastatina 10 mg, en comparación con placebo, en 10.305 pacientes (Grupo de disminución de lípidos - ASCOT-LLA) sobre eventos coronarios mortales y no mortales.

Estos efectos de la atorvastatina sobre eventos coronarios mortales y no mortales se evaluaron en pacientes hipertensos de 40 a 79 años sin antecedentes de infarto de miocardio o tratamiento para la angina de pecho, y con niveles de CT  $\leq$  6,5 mmol/l (251 mg/dl). Todos los pacientes tenían al menos 3 de los factores de riesgo cardiovascular predefinidos: sexo masculino, edad  $\geq$  55 años, tabaquismo, diabetes, antecedentes de cardiopatía coronaria en un familiar de primer grado, CT: CHDL  $>$  6, enfermedad vascular periférica, hipertrofia ventricular izquierda, acontecimiento cerebrovascular previo, anomalía específica del ECG, proteinuria/albuminuria.

Los pacientes recibieron tratamiento antihipertensivo con amlodipino o atenolol. Para lograr el objetivo de control de la presión arterial ( $<$ 140/90 mmHg en pacientes no diabéticos,  $<$ 130/80 mmHg en pacientes con diabetes), se podría agregar perindopril en el grupo de amlodipino y bendroflumetiazida en el grupo de atenolol.

Los pacientes fueron tratados con terapia antihipertensiva (régimen basado en amlodipino o atenolol) y atorvastatina 10 mg al día (n = 5.168) o placebo (n = 5.137).

La combinación de atorvastatina y amlodipino mostró una reducción significativa en el criterio principal de valoración de acontecimientos coronarios mortales e infarto de miocardio no mortal del 53% (IC del 95% [0,31; 0,69], p  $<$ 0,0001) en comparación con el grupo de placebo + amlodipino y del 39 % (IC del 95% [0,08; 0,59], p  $<$ 0,016) en comparación con el grupo de atorvastatina + atenolol.

En un subgrupo de pacientes de ASCOT-LLA definido en un análisis post-hoc tratados simultáneamente con atorvastatina, perindopril y amlodipino (n = 1.814), hubo una reducción del 38% de acontecimientos coronarios fatales e infarto de miocardio no fatal (IC del 95% [0,36; 1,08]) en comparación con atorvastatina, atenolol y bendroflumetiazida (n = 1.978). También hubo una reducción significativa del 24% para los acontecimientos y procedimientos cardiovasculares totales (IC del 95% [0,59; 0,97]), una reducción del 31% para los acontecimientos coronarios totales (IC del 95% [0,48; 1,00]) y una reducción

significativa del 50% para accidentes cerebrovasculares mortales y no mortales (IC del 95% [0,29; 0,86]), 39% para la combinación de infarto de miocardio no mortal, acontecimientos coronarios mortales y procedimientos de revascularización coronaria (IC del 95% [0,38; 0,97]) y 42% para la combinación de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (IC del 95% [0,40; 0,85]).

### ***Perindopril***

#### ***Hipertensión:***

La actividad antihipertensiva es máxima entre 4 y 6 horas después de una dosis única y se mantiene durante al menos 24 horas: los efectos mínimos son aproximadamente el 87-100% de los efectos máximos.

La disminución de la presión arterial se produce rápidamente. En los pacientes que responden, la normalización se logra en un mes y persiste sin la aparición de taquifilaxia.

La interrupción del tratamiento no produce un efecto rebote.

Perindopril reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

En el hombre, se ha confirmado que perindopril demuestra propiedades vasodilatadoras. Mejora la elasticidad de las arterias grandes y disminuye la relación media:lumen de las arterias pequeñas.

Un tratamiento complementario con un diurético tiazídico produce una sinergia de tipo aditivo. La combinación de un inhibidor de la ECA y una tiazida también disminuye el riesgo de hipopotasemia inducida por el tratamiento con diuréticos.

#### ***Pacientes con enfermedad arterial coronaria estable:***

El estudio EUROPA fue un ensayo clínico multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que duró 4 años.

Doce mil doscientos dieciocho (12.218) pacientes mayores de 18 años fueron aleatorizados a 8 mg de perindopril terc-butilamina (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) (n = 6.110) o placebo (n = 6.108). La población del ensayo tenía evidencia de enfermedad de las arterias coronarias sin evidencia de signos clínicos de insuficiencia cardíaca. En general, el 90% de los pacientes tenían un infarto de miocardio previo y/o una revascularización coronaria previa. La mayoría de los pacientes recibieron la medicación del estudio además de la terapia convencional, incluidos inhibidores de plaquetas, agentes reductores de lípidos y betabloqueantes.

El principal criterio de eficacia fue la combinación de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y/o parada cardíaca con resucitación exitosa. El tratamiento con 8 mg de perindopril terc-butilamina (equivalente a 10 mg de perindopril arginina) una vez al día resultó en una reducción absoluta significativa en el criterio de valoración principal del 1,9% (reducción del riesgo relativo del 20%, IC del 95% [9,4; 28,6] - p <0,001).

En pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización, se observó una reducción absoluta del 2,2% correspondiente a una RRR del 22,4% (IC del 95% [12,0; 31,6] - p <0,001) en el criterio de valoración principal en comparación con placebo.

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

Dos grandes ensayos controlados aleatorizados (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 ECA con un antagonista del receptor de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada de 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 han mostrado ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión en comparación con la monoterapia. Dadas sus propiedades farmacodinámicas similares,

estos resultados también son apropiados para otros inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

Por tanto, los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para probar el beneficio de agregar aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la ECA o un antagonista del receptor 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 el accidente cerebrovascular fueron numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren 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 aliskiren que en el de placebo.

### ***Amlodipino:***

En pacientes con hipertensión, la dosificación una vez al día proporciona reducciones clínicamente significativas de la presión arterial tanto en posición supina como de pie durante el intervalo de 24 horas. Debido al lento inicio de acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipino.

En pacientes con angina de pecho, la administración de amlodipino una vez al día aumenta el tiempo total de ejercicio, el tiempo hasta el inicio de la angina y el tiempo hasta la depresión del segmento ST de 1 mm, y disminuye la frecuencia de los ataques de angina y el consumo de comprimidos de trinitrato de glicerilo.

Amlodipino no se ha asociado con ningún efecto metabólico adverso o cambios en los lípidos plasmáticos y es adecuado para su uso en pacientes con asma, diabetes y gota.

### ***Uso en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias (EAC)***

La eficacia de amlodipino en la prevención de eventos clínicos en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias (EAC) se evaluó en un estudio independiente, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 1.997 pacientes; Comparación de amlodipino frente a enalapril para limitar la aparición de trombosis (CAMELOT). De estos pacientes, 663 fueron tratados con amlodipino 5-10 mg, 673 pacientes fueron tratados con enalapril 10-20 mg y 655 pacientes fueron tratados con placebo, además de la atención estándar de estatinas, betabloqueantes, diuréticos y aspirina, durante 2 años. Los resultados clave de eficacia se presentan en la siguiente tabla. Los resultados indican que el tratamiento con amlodipino se asoció con menos hospitalizaciones por angina y procedimientos de revascularización en pacientes con CAD.

### **Incidencia de resultados clínicos significativos para CAMELOT**

Resultados	Tasas de eventos cardiovasculares, No. (%)			Amlodipino frente a placebo	
	Amlodipino	Placebo	Enalapril	Ratio de riesgo (IC del 95%)	P Valor
<b><u>Variable principal</u></b>					
Eventos cardiovasculares adversos	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<b><u>Componentes individuales</u></b>					
Revascularización coronaria	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03

Hospitalización por angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
IM no fatal	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Accidente cerebrovascular o AIT	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Muerte cardiovascular	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalización por ICC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Paro cardíaco reanimado	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Enfermedad vascular periférica de nueva aparición	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Abreviaturas: CHF = insuficiencia cardíaca congestiva; IC = intervalo de confianza; MI = infarto de miocardio; AIT = ataque isquémico transitorio.

#### *Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca.*

Los estudios hemodinámicos y los ensayos clínicos controlados basados en el ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II-IV de la NYHA han demostrado que amlodipino no produjo un deterioro clínico medido por la tolerancia al ejercicio, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la sintomatología clínica.

Un estudio controlado con placebo (PRAISE) diseñado para evaluar a pacientes con insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA que reciben digoxina, diuréticos e inhibidores de la ECA ha demostrado que amlodipino no produjo un aumento en el riesgo de mortalidad o una combinación de mortalidad y morbilidad con insuficiencia cardíaca.

En un estudio de seguimiento, a largo plazo, controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA III y IV sin síntomas clínicos o hallazgos objetivos que sugieran una enfermedad isquémica subyacente, con dosis estables de inhibidores de la ECA, digital y diuréticos, amlodipino no tuvo ningún efecto sobre la mortalidad cardiovascular total. En esta misma población, amlodipino se asoció con un aumento de informes de edema pulmonar.

#### *Tratamiento para prevenir un ataque cardíaco (ALLHAT)*

Se realizó un estudio aleatorizado doble ciego de morbilidad y mortalidad llamado Ensayo de Tratamiento Antihipertensivo y Reductor de Lípidos para Prevenir Ataques Cardíacos (ALLHAT) para comparar las terapias farmacológicas más nuevas: amlodipino 2,5-10 mg/d (bloqueador de los canales de calcio) o lisinopril 10-40 mg/d (inhibidor de la ECA) como terapias de primera línea frente al diurético tiazídico clortalidona 12,5-25 mg/d en la hipertensión leve a moderada.

Un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años o más fueron aleatorizados y seguidos durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían al menos un factor de riesgo adicional de cardiopatía coronaria, que incluía: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular previo (> 6 meses antes de la inclusión) o documentación de otra ECV aterosclerótica (51,5% en general), diabetes tipo 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%), tabaquismo actual (21,9%).

El criterio de valoración principal fue una combinación de cardiopatía coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No hubo diferencias significativas en el criterio de valoración principal entre la terapia basada en amlodipino y la terapia basada en clortalidona: RR 0,98, IC del 95% [0,90-1,07] p = 0,65. Entre los criterios de valoración secundarios, la incidencia de insuficiencia cardíaca (componente de un criterio de valoración cardiovascular combinado) fue significativamente mayor en el grupo de amlodipino en comparación con el grupo de clortalidona (10,2% frente a 7,7%, RR 1,38, IC del 95% [1,25-1,52] p <0,001). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre la

terapia basada en amlodipino y la terapia basada en clortalidona (RR 0,96, IC del 95% [0,89-1,02] p = 0,20).

### Población pediátrica

No hay datos disponibles con Lipertance en niños.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido una exención específica por producto para Lipertance en todos los subconjuntos de la población pediátrica para el tratamiento de trastornos isquémicos de las arterias coronarias, hipertensión y colesterol elevado (ver sección 4.2 para consultar la información sobre uso pediátrico).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de atorvastatina 40 mg, perindopril arginina 10 mg y amlodipino 10 mg resultó en un aumento del 23% en el AUC de atorvastatina, lo cual no es clínicamente significativo. La concentración máxima de perindopril aumentó en aproximadamente un 19%, pero la farmacocinética del perindoprilato, el metabolito activo, no se vio afectada. La velocidad y el grado de absorción de amlodipino cuando se coadministra con atorvastatina y perindopril no fueron significativamente diferentes de la velocidad y el grado de absorción de amlodipino cuando se tomó solo.

### ***Atorvastatina:***

#### Absorción

La atorvastatina se absorbe rápidamente después de la administración oral; las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) se alcanzan al cabo de 1 a 2 horas. El grado de absorción aumenta en proporción a la dosis de atorvastatina. Después de la administración oral, los comprimidos recubiertos con película de atorvastatina tienen una biodisponibilidad del 95% al 99% en comparación con la solución oral. La biodisponibilidad absoluta de atorvastatina es aproximadamente del 12% y la disponibilidad sistémica de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa es aproximadamente del 30%. La baja disponibilidad sistémica se atribuye al aclaramiento presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o al metabolismo de primer paso hepático.

#### Distribución

El volumen medio de distribución de atorvastatina es de aproximadamente 381 l. Atorvastatina se une en  $\geq$  98% a las proteínas plasmáticas.

#### Biotransformación

Atorvastatina es metabolizada por el citocromo P450 3A4 a derivados orto y parahidroxilados y varios productos de beta-oxidación. Aparte de otras vías, estos productos se metabolizan adicionalmente mediante glucuronidación. In vitro, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por metabolitos orto y parahidroxilados es equivalente a la de atorvastatina. Aproximadamente el 70% de la actividad inhibidora circulante de la HMG-CoA reductasa se atribuye a metabolitos activos.

#### Eliminación

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

Atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y el transportador 1B3 (OATP1B3). Los metabolitos de atorvastatina son sustratos de OATP1B1. Atorvastatina también está identificada como un sustrato de los transportadores de eflujo glucoproteína-P (gp-P) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), que pueden limitar la absorción intestinal y el aclaramiento biliar de atorvastatina.

### Poblaciones especiales

*Pacientes de edad avanzada:* Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos son más altas en sujetos de edad avanzada sanos que en adultos jóvenes, mientras que los efectos sobre los lípidos fueron comparables a los observados en poblaciones de pacientes más jóvenes.

*Género:* Las concentraciones de atorvastatina y sus metabolitos activos en las mujeres difieren de las de los hombres (Mujeres: aproximadamente un 20% más altas para la C<sub>max</sub> y aproximadamente un 10% más bajas para el AUC). Estas diferencias no tuvieron importancia clínica, por lo que no hubo diferencias clínicamente significativas en los efectos de los lípidos entre hombres y mujeres.

*Insuficiencia renal:* La enfermedad renal no tiene influencia sobre las concentraciones plasmáticas o los efectos lipídicos de atorvastatina y sus metabolitos activos.

*Deterioro hepático:* Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos aumentan notablemente (aproximadamente 16 veces en C<sub>max</sub> y aproximadamente 11 veces en AUC) en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica (Child-Pugh B).

*Polimorfismo SLC1B1:* La captación hepática de todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida la atorvastatina, implica al transportador OATP1B1. En pacientes con polimorfismo SLCO1B1 existe el riesgo de una mayor exposición a atorvastatina, lo que puede conducir a un mayor riesgo de rabdomiólisis (ver sección 4.4). El polimorfismo en el gen que codifica OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) se asocia con una exposición a atorvastatina (AUC) 2,4 veces mayor que en individuos sin esta variante de genotipo (c.521TT). En estos pacientes también es posible una captación hepática alterada genéticamente de atorvastatina. Se desconocen las posibles consecuencias para la eficacia.

### ***Perindopril:***

#### Absorción

Después de la administración oral, la absorción de perindopril es rápida y la concentración máxima se alcanza en 1 hora. La semivida plasmática del perindopril es de 1 hora.

#### Biotransformación

Perindopril es un profármaco. El veintisiete por ciento de la dosis de perindopril administrada llega al torrente sanguíneo como el metabolito activo perindoprilato. Además del perindoprilato activo, el perindopril produce cinco metabolitos, todos inactivos. La concentración plasmática máxima de perindoprilato se alcanza a las 3 o 4 horas.

Dado que la ingestión de alimentos reduce la conversión a perindoprilato, por lo tanto la biodisponibilidad, el perindopril arginina debe administrarse por vía oral en una sola dosis diaria por la mañana antes del desayuno.

#### Linealidad

Se ha demostrado una relación lineal entre la dosis de perindopril y su exposición plasmática.

#### Distribución

El volumen de distribución es de aproximadamente 0,2 l/kg para el perindoprilato libre. La unión del perindoprilato a las proteínas plasmáticas es del 20%, principalmente a la enzima convertidora de angiotensina, pero depende de la concentración.

#### Eliminación

El perindoprilato se elimina en la orina y la vida media terminal de la fracción libre es de aproximadamente 17 horas, lo que resulta en un estado de equilibrio en 4 días.

#### Poblaciones especiales

*Pacientes de edad avanzada:* La eliminación de perindoprilato está disminuida en pacientes de edad avanzada y también en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal.

*Insuficiencia renal:* Es deseable un ajuste de la dosis en la insuficiencia renal dependiendo del grado de alteración (aclaramiento de creatinina).

El aclaramiento de diálisis de perindoprilato es igual a 70 ml/min.

*Pacientes con cirrosis:* La cinética de perindopril se modifica en pacientes con cirrosis: el aclaramiento hepático de la molécula original se reduce a la mitad. Sin embargo, la cantidad de perindoprilato formado no se reduce y, por tanto, no es necesario ajustar la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### ***Amlodipino:***

#### Absorción

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien con niveles máximos en sangre entre 6 y 12 horas después de la dosis. Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta está entre el 64 y el 80%. La biodisponibilidad de amlodipino no se ve afectada por la ingesta de alimentos.

#### Distribución

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

#### Biotransformación y eliminación

La vida media de eliminación plasmática terminal es de aproximadamente 35 a 50 horas y es coherente con la administración una vez al día. Amlodipino se metaboliza extensamente en el hígado a metabolitos inactivos con un 10% del compuesto original y un 60% de los metabolitos excretados en la orina.

#### Poblaciones especiales

*Insuficiencia hepática:* Se dispone de datos clínicos muy limitados sobre la administración de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática tienen una disminución del aclaramiento de amlodipino, lo que resulta en una vida media más prolongada y un aumento en el AUC de aproximadamente un 40-60%.

*Pacientes de edad avanzada:* El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en sujetos de edad avanzada y jóvenes. El aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir con el consiguiente aumento del AUC y la vida media de eliminación en pacientes de edad avanzada. Los aumentos en el AUC y la vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron los esperados para el grupo de edad de pacientes estudiado.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios preclínicos con Lipertance.

#### **Atorvastatina:**

*Toxicología reproductiva y efecto sobre la fertilidad:* Existe evidencia de estudios experimentales en animales de que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden afectar el desarrollo de embriones o fetos. En ratas, conejos y perros, atorvastatina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad y no fue teratogénica. Sin embargo, a dosis tóxicas para la madre, se observó toxicidad fetal en ratas y conejos. El desarrollo de la descendencia de ratas se retrasó y la supervivencia posnatal se redujo durante la exposición de las hembras a altas dosis de atorvastatina. En ratas, hay evidencia de transferencia placentaria. En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina son similares a las de la leche. Se desconoce si atorvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

*Carcinogénesis, mutagénesis:* Atorvastatina resultó negativa para el potencial mutagénico y clastogénico en una batería de 4 pruebas *in vitro* y 1 ensayo *in vivo*. No se encontró que atorvastatina sea carcinogénica en ratas, pero dosis altas en ratones (que resultan en 6-11 veces el AUC<sub>0-24h</sub> alcanzado en humanos con la dosis más alta recomendada) mostraron adenomas hepatocelulares en machos y carcinomas hepatocelulares en hembras.

#### **Perindopril:**

*Toxicidad crónica:* En los estudios de toxicidad oral crónica (ratas y monos), el órgano diana es el riñón, con daño reversible.

*Toxicología reproductiva y efecto sobre la fertilidad:* Los estudios de toxicología para la reproducción (ratas, ratones, conejos y monos) no mostraron signos de embriotoxicidad o teratogenicidad. Sin embargo, se ha demostrado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, como clase, inducen efectos adversos en el desarrollo fetal tardío, lo que resulta en muerte fetal y efectos congénitos en roedores y conejos: se han observado lesiones renales y un aumento de la mortalidad perinatal y posnatal. La fertilidad no se vio afectada ni en ratas macho ni en hembras.

*Carcinogénesis, mutagénesis:* No se ha observado mutagenicidad en estudios *in vitro* o *in vivo*. No se ha observado carcinogenicidad en estudios a largo plazo en ratas y ratones.

#### **Amlodipino:**

*Toxicología reproductiva:* Los estudios reproductivos en ratas y ratones han mostrado retraso en la fecha de parto, duración prolongada del trabajo de parto y disminución de la supervivencia de las crías en dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos basada en mg/kg.

*Alteraciones de la fertilidad:* No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos durante 64 días y hembras 14 días antes del apareamiento) a dosis de hasta 10 mg/kg/día (8 veces \* la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m<sup>2</sup>). En otro estudio en ratas en el que se trató a ratas macho con besilato de amlodipino durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró una disminución de la hormona estimulante del folículo plasmático y de la testosterona, así como una disminución en la densidad de los espermatozoides y en el número de espermátidas maduras y células de Sertoli.

*Carcinogénesis, mutagénesis:* Las ratas y ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, en concentraciones calculadas para proporcionar niveles de dosis diaria de 0,5; 1,25 y 2,5 mg/kg/día, no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (para ratones, similar y para ratas el doble \* de la dosis clínica máxima recomendada de 10 mg en base a mg/m<sup>2</sup>) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para ratones, pero no para ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el fármaco ni a nivel génico ni cromosómico.

\* Basado en un paciente de 50 Kg de peso.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

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

*Núcleo del comprimido:*

Lactosa monohidrato  
Carbonato de calcio (E170)  
Hidroxipropilcelulosa (E463)  
Almidón glicolato de sodio (tipo A)  
Celulosa microcristalina (E460)  
Maltodextrina  
Estearato de magnesio (E470b)

*Recubrimiento del comprimido:*

Glicerol (E422)  
Hipromelosa (E464)  
Macrogol 6000  
Estearato de magnesio (E470b)  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplica.

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

2 años

Los comprimidos son estables 100 días después de abrirse en el envase de polietileno de alta densidad de 100 comprimidos.

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

Envase de PP: No requiere condiciones especiales de conservación.

Envase de HDPE (todos excepto la concentración de 40/10/10 mg): Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Envase de HDPE (concentración de 40/10/10 mg): Conservar por debajo de 30°C.

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

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

10 comprimidos recubiertos con película en envases de polipropileno cerrados con un tapón de LDPE. El tapón contiene un desecante.

28 comprimidos recubiertos con película en envases de polipropileno cerrados con tapón de LDPE. El tapón contiene un desecante.

30 comprimidos recubiertos con película en un envase de polipropileno cerrado con un tapón de LDPE. El tapón contiene un desecante.

100 comprimidos recubiertos con película en envases de polietileno de alta densidad con tapón de rosca de polipropileno. El tapón de rosca contiene un desecante. El envase del comprimido contiene 1-4 cápsulas desecantes.

Caja de 10, 28, 30, 84 (3 envases de 28 comprimidos), 90 (3 envases de 30 comprimidos) o 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial.

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

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francia

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

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

Febrero 2022

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

07/2022