

## FICHA TÉCNICA

### ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sincronia 100 mg/20 mg/10 mg cápsulas duras

Sincronia 100 mg/20 mg/5 mg cápsulas duras

Sincronia 100 mg/20 mg/2,5 mg cápsulas duras

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

##### Descripción general

##### Composición cualitativa y cuantitativa

Sincronia 100 mg/20 mg/10 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico, 20 mg de atorvastatina (como 21,69 mg de atorvastatina cálcica trihidrato) y 10 mg de ramipril.

Sincronia 100 mg/20 mg/5 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico, 20 mg de atorvastatina (como 21,69 mg de atorvastatina cálcica trihidrato) y 5 mg de ramipril.

Sincronia 100 mg/20 mg/2,5 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico, 20 mg de atorvastatina (como 21,69 mg de atorvastatina cálcica trihidrato) y 2,5 mg de ramipril.

##### Excipiente(s) con efecto conocido

Contiene 73,61 mg de lactosa monohidrato y 0,48 mg de lecitina de soja.

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

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Sincronia 100 mg/20 mg/10 mg cápsulas duras

Cápsulas de gelatina dura del tamaño 0 (longitud aproximadamente 21,7 mm) con la tapa y el cuerpo opacos de color rosa pálido, que llevan impresa la leyenda «AAR 100/20/10» que contienen: 2 comprimidos recubiertos con película, de color blanco o blanquecino, con 50 mg de ácido acetilsalicílico, con las letras «AS» grabadas; 2 comprimidos recubiertos con película, de color pardo-verdoso, con 10 mg de atorvastatina, con las letras «AT» grabadas; 1 comprimido recubierto con película, de color amarillo pálido, con 10 mg de ramipril, con las letras «R1» grabadas.

Sincronia 100 mg/20 mg/5 mg cápsulas duras

Cápsulas de gelatina dura del tamaño 0 (longitud aproximadamente 21,7 mm) con la tapa opaca de color rosa pálido y el cuerpo opaco de color gris claro, que llevan impresa la leyenda «AAR 100/20/5» que

contienen: 2 comprimidos recubiertos con película, de color blanco o blanquecino, con 50 mg de ácido acetilsalicílico, con las letras «AS» grabadas; 2 comprimidos recubiertos con película, de color pardo-verdoso, con 10 mg de atorvastatina, con las letras «AT» grabadas; 1 comprimido recubierto con película, de color amarillo pálido, con 5 mg de ramipril, con las letras «R5» grabadas.

*Sincronia 100 mg/20 mg/2,5 mg cápsulas duras*

Cápsulas de gelatina dura del tamaño 0 (longitud aproximadamente 21,7 mm) con la tapa y el cuerpo opacos de color gris claro, que llevan impresa la leyenda «AAR 100/20/2,5» que contienen: 2 comprimidos recubiertos con película, de color blanco o blanquecino, con 50 mg de ácido acetilsalicílico, con las letras «AS» grabadas; 2 comprimidos recubiertos con película, de color pardo-verdoso, con 10 mg de atorvastatina, con las letras «AT» grabadas; 1 comprimido recubierto con película, de color amarillo pálido, con 2,5 mg de ramipril, con las letras «R2» grabadas.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Sincronia está indicado en la prevención secundaria de accidentes cardiovasculares, como tratamiento de sustitución en pacientes adultos controlados de forma adecuada con los monocomponentes administrados concomitantemente en dosis terapéuticas equivalentes.

### 4.2 Posología y forma de administración

Posología

#### *Adultos*

Los pacientes actualmente controlados con dosis terapéuticas equivalentes de ácido acetilsalicílico, atorvastatina y ramipril pueden cambiar directamente a cápsulas de Sincronia.

Se iniciará el tratamiento bajo supervisión médica (ver sección 4.4).

Para la prevención cardiovascular, la dosis de mantenimiento de ramipril es de 10 mg una vez al día.

#### *Población pediátrica*

Sincronia está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.3).

#### *Poblaciones especiales*

- Pacientes con insuficiencia renal: La dosis diaria en pacientes con insuficiencia renal debe basarse en el aclaramiento de creatinina (ver sección 5.2):
  - Si el aclaramiento de creatinina es  $\geq 60$  ml/min, la dosis máxima diaria de ramipril es de 10 mg;
  - Si el aclaramiento de creatinina está entre 30-60 ml/min, la dosis máxima diaria de ramipril es de 5 mg;

En pacientes sometidos a hemodiálisis o con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min), Sincronia está contraindicado (ver sección 4.3).

- Pacientes con insuficiencia hepática: Sincronia debe administrarse con precaución en caso de insuficiencia hepática (ver sección 5.2). Se deben realizar pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento y regularmente durante el mismo. A los pacientes que desarrollen signos o síntomas indicativos de daño hepático se les deben realizar pruebas de función hepática. A los pacientes que desarrollen un aumento de los niveles de transaminasas se les debe realizar un seguimiento hasta que se resuelva la(s) anomalía(s). Si persiste un aumento de las transaminasas superior a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), se recomienda suspender el tratamiento con Sincronia (ver sección 4.8).

Además, la dosis máxima diaria de ramipril en estos pacientes es de 2,5 mg y el tratamiento solo se debe iniciarse bajo supervisión médica estricta.

En pacientes con insuficiencia hepática grave o activa, Sincronia está contraindicado (ver sección 4.3).

#### - Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada y frágiles, el tratamiento debe iniciarse con precaución por un mayor riesgo de reacciones adversas.

### Forma de administración

Sincronia cápsulas duras se administra por vía oral.

Sincronia debe administrarse por vía oral como cápsula única diaria, preferiblemente después de una comida.

Sincronia debe tragarse con algún líquido. No debe masticarse ni aplastarse antes de tragar. La cápsula no debe abrirse. El sistema de cierre garantiza las propiedades farmacológicas de los fármacos activos.

No se debe consumir zumo de pomelo mientras se tome Sincronia.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, a otros salicilatos, a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), a cualquier otro inhibidor de la ECA (enzima de conversión de la angiotensina) o a la tartrazina (ver sección 6.1).
- Hipersensibilidad a la soja o a los cacahuetes.
- En caso de antecedentes de crisis asmática u otra reacción alérgica al ácido salicílico y otros analgésicos/antiinflamatorios no esteroideos.
- Úlcera péptica recurrente activa o antecedentes y/o hemorragia gástrica/intestinal, o otras clases de hemorragia como hemorragias cerebrovasculares.
- Hemofilia y otros trastornos de la coagulación.
- Insuficiencia hepática y renal graves (ver sección 4.2).
- Pacientes en hemodiálisis (ver sección 4.2).
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Tratamiento concomitante con metotrexato en dosis semanales iguales o superiores a 15 mg (ver sección 4.5).
- Uso concomitante de Sincronia con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Pacientes con pólipos nasales asociados al asma inducido o exacerbado por el ácido acetilsalicílico.
- Hepatopatía activa o elevaciones persistentes no explicadas de las transaminasas séricas que excedan en 3 veces el límite superior normal (ver sección 4.4).
- Durante el embarazo y la lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos fiables (ver sección 4.6).
- Debido al riesgo de rabdomiólisis, tratamiento concomitante con tipranavir o ritonavir (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Debido al riesgo de rabdomiólisis, tratamiento concomitante con ciclosporina (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Antecedentes de angioedema (hereditario, idiopático o por angioedema previo con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARAI]).
- Tratamientos extracorpóreos que impliquen el contacto de la sangre con superficies de carga negativa (ver sección 4.5).
- Estenosis bilateral significativa de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en un solo riñón funcional.
- No debe administrarse ramipril a pacientes hipotensos o hemodinámicamente inestables.
- Niños y adolescentes menores de 18 años. En niños menores de 16 años con fiebre, gripe o varicela, existe riesgo de síndrome de Reye.

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

Sincronia debe utilizarse solo como tratamiento de sustitución en pacientes controlados de forma adecuada con los monocomponentes administrados concomitantemente en dosis terapéuticas equivalentes.

#### Advertencias para poblaciones especiales:

Se requiere una vigilancia médica especialmente estrecha en caso de:

- Hipersensibilidad a otros analgésicos/antiinflamatorios/antipiréticos/antirreumáticos u otros alérgenos (ver sección 4.3).
- Otras alergias conocidas (p. ej., reacciones cutáneas, prurito, urticaria), asma bronquial, rinitis alérgica, inflamación de las mucosas nasales (hiperplasia adenoidea) y otras enfermedades respiratorias crónicas (ver sección 4.3).
- Pacientes con antecedentes de úlceras gástricas o intestinales o hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.3)
- Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal (ver sección 4.2).
- Pacientes con especial riesgo de hipotensión: En pacientes con intensa activación del sistema renina-aldosterona-angiotensina, insuficiencia cardíaca transitoria o persistente tras IM, pacientes con riesgo de isquemia cardíaca o cerebral, en caso de hipotensión, es necesaria la supervisión médica con monitorización de la presión arterial para reducir el riesgo de un descenso pronunciado agudo de la presión arterial y un deterioro de la función renal debido a la inhibición de la ECA (ver sección 4.3).
- Deterioro de la circulación cardiovascular (vasculopatía renal, insuficiencia cardíaca congestiva, disminución del volumen, cirugía mayor, septicemia o hemorragias graves).
- Pacientes con déficit de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- Pacientes con riesgo de niveles elevados de ácido úrico.
- Pacientes que consumen cantidades considerables de alcohol y/o con antecedentes de enfermedades hepáticas.
- Diagnóstico de embarazo: el tratamiento se interrumpirá inmediatamente y, si es oportuno, se iniciará un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).
- Los inhibidores de la ECA aumentan la tasa de angioedema en pacientes de raza negra, en comparación con los de otras etnias.  
Ramipril, como otros inhibidores de la ECA, puede ser menos eficaz para disminuir la presión arterial en pacientes de raza negra, probablemente por la mayor prevalencia de hipertensión arterial con nivel bajo de renina en la población negra hipertensa.

Es necesaria monitorización durante el tratamiento en caso de:

- Tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes.
- Tratamiento concomitante con ibuprofeno.
- Pacientes que desarrollan algún signo o síntoma indicativo de daño hepático.
- Cirugía: El tratamiento con Sincronia se interrumpirá provisionalmente unos días antes de una intervención quirúrgica mayor programada y cuando sobrevenga cualquier afección quirúrgica o médica mayor. En el caso de intervenciones menores, como extracciones dentales, Sincronia puede prolongar el tiempo de sangría.
- Se recomienda un seguimiento estrecho de los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2). Existe un riesgo de insuficiencia renal, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o tras un trasplante renal.
- En los pacientes con riesgo de hiperpotasemia, es decir, con insuficiencia renal, de edad avanzada (> 70 años), con diabetes mellitus no controlada o afecciones como deshidratación, descompensación cardíaca aguda y acidosis metabólica, o los que utilizan concomitantemente sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio y otros principios activos que aumentan la potasemia, se recomienda la vigilancia regular de los niveles séricos de potasio (ver sección 4.5).

Advertencias sobre efectos adversos específicos:

*- Efectos hepáticos:*

Se deben realizar pruebas de función hepática con regularidad.

*- Efectos sobre el músculo esquelético:*

Atorvastatina, al igual que los demás inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede en raras ocasiones afectar a la musculatura esquelética y provocar mialgia, miositis y miopatía, que pueden progresar a rabdomiólisis, una enfermedad potencialmente mortal caracterizada por niveles muy altos (> 10 veces el LSN) de creatina cinasa (CK), mioglobulinemia y mioglobulinuria, que puede conducir a insuficiencia renal. Si

los niveles de CK son significativamente elevados en el estado basal ( $> 5$  veces el LSN) no debe iniciarse el tratamiento. El tratamiento con Sincronia debe interrumpirse si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK ( $> 10 \times$  LSN) o en caso de que se diagnostique o se sospeche rabdomiólisis.

La CK no debe medirse tras realizar ejercicio intenso o en presencia de cualquier otra posible causa de aumento de esta enzima, ya que esto dificultaría la interpretación de los valores. Si los niveles de CK están elevados significativamente en el momento basal ( $> 5 \times$  LNS), se determinarán nuevamente a los 5-7 días para confirmar los resultados.

El riesgo de rabdomiólisis y trastornos relacionados (es decir, miopatía) aumenta cuando Sincronia se administra conjuntamente con inhibidores potentes de la CYP3A4, o proteínas de transporte. El riesgo de miopatía se puede también incrementar con el uso concomitante de derivados de ácido fíbrico (incluyendo gemfibrozilo), eritromicina, niacina, ezetimiba, telaprevir, o la combinación de tipranavir/ritonavir. Cuando la coadministración de otros fármacos con Sincronia sea necesaria, deberá considerarse cuidadosamente la relación beneficio/riesgo del tratamiento concurrente (ver secciones 4.3 y 4.5).

Durante el tratamiento:

- Se pedirá a los pacientes que informen inmediatamente si aparece dolor muscular, calambres o debilidad, en especial si van acompañados de malestar o fiebre.
- Si estos síntomas se producen mientras un paciente recibe tratamiento con atorvastatina, se determinarán los valores de CK. Si dichos valores son significativamente altos ( $> 5 \times$  LSN) se interrumpirá el tratamiento.
- Si los síntomas musculares son intensos y causan malestar diario, incluso si los valores de CK no llegan a  $5 \times$  LNS, se considerará la interrupción del tratamiento.
- Si los síntomas remiten y la CK recupera los valores normales, puede considerarse administrar de nuevo atorvastatina o cambiar a otra estatina distinta, siempre con un estrecho seguimiento del paciente.
- El tratamiento con Sincronia debe interrumpirse si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK ( $> 10 \times$  LSN) o en caso de que se diagnostique o se sospeche rabdomiólisis.

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina kinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

#### - *Neumopatía intersticial*

Se han comunicado casos excepcionales de neumopatía intersticial con algunas estatinas, especialmente con el tratamiento a largo plazo (ver sección 4.8). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado neumopatía intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con la estatina.

#### - *Diabetes Mellitus*

Los pacientes con riesgo de sufrir diabetes (niveles de glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión arterial) deben someterse a un control tanto clínico como bioquímico, de acuerdo con las directrices nacionales.

#### - *Angioedema:*

Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido ramipril (ver sección 4.8).

En caso de angioedema, debe interrumpirse la administración de Sincronia.

Debe iniciarse inmediatamente un tratamiento de urgencia. Se mantendrá en observación a los pacientes al menos 12 a 24 horas y se dará el alta tras la completa resolución de los síntomas.

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

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

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

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

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

#### *- Reacciones anafilácticas durante la desensibilización:*

La probabilidad y gravedad de las reacciones anafilácticas y anafilactoides a venenos de insectos y otros alérgenos aumenta con la inhibición de la ECA. Antes de la desensibilización cabe considerar la interrupción provisional de Sincronia.

#### *- Neutropenia/agranulocitosis*

Se han observado en muy raras ocasiones neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia, y también se ha descrito mielosupresión. Se recomienda la vigilancia de la cifra de leucocitos. Se aconseja un seguimiento más frecuente en la fase inicial del tratamiento y en pacientes con insuficiencia renal, colagenopatías (p. ej., lupus eritematoso o esclerodermia) y los tratados con otras especialidades farmacéuticas que puedan alterar el hemograma (ver secciones 4.5 y 4.8).

#### *- Tos*

Se ha descrito tos con el uso de inhibidores de la ECA. Típicamente es una tos seca y persistente que desaparece tras interrumpir el tratamiento. La tos provocada por los inhibidores de la ECA debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Sincronia contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

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

### Ácido acetilsalicílico: interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas

#### *- Efecto sobre ácido acetilsalicílico de la coadministración de otros fármacos*

*Otros inhibidores de la agregación plaquetaria:* Los inhibidores de la agregación plaquetaria como ticlopidina y clopidogrel pueden prolongar el tiempo de coagulación.

*Otros analgésicos/antiinflamatorios no esteroideos y antirreumáticos:* Estos fármacos aumentan el riesgo de hemorragia y úlceras gastrointestinales.

*Glucocorticosteroides sistémicos (excepto la hidrocortisona como tratamiento sustitutivo en la enfermedad de Addison):* Los glucocorticosteroides sistémicos aumentan el riesgo de hemorragias y úlceras gastrointestinales.

*Diuréticos:* Los AINE pueden provocar insuficiencia renal aguda, sobre todo en pacientes deshidratados. En caso de uso simultáneo de Sincronia y diuréticos, se recomienda vigilar la adecuada hidratación de los pacientes.

*Alcohol:* El alcohol aumenta el riesgo de hemorragias y úlceras gastrointestinales.

*Uricosúricos:* El tratamiento concomitante con Sincronia reduce el efecto de los uricosúricos y aumenta las concentraciones plasmáticas de ácido acetilsalicílico al reducir su excreción.



- *Efecto sobre otros fármacos de la coadministración de ácido acetilsalicílico*

*Tratamiento con anticoagulantes y trombolíticos:* El ácido acetilsalicílico puede aumentar el riesgo de hemorragia si se toma antes o al mismo tiempo que un tratamiento anticoagulante y trombolítico. Por consiguiente, se vigilará a los pacientes en tratamiento anticoagulante y trombolítico para detectar signos de hemorragia interna y externa.

*Digoxina:* Los AINE aumentan las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda la vigilancia de los niveles plasmáticos de digoxina durante el tratamiento concomitante o la interrupción de Sincronia.

*Antidiabéticos, incluida la insulina:* La administración concomitante de Sincronia y antidiabéticos, incluida la insulina, aumenta el efecto hipoglucemiante de estos fármacos. Se recomienda el control de la glucemia. (véase el apartado *Interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas de ramipril: Precauciones de uso*, a continuación).

*Metotrexato:* Los salicilatos pueden desplazar al metotrexato de su unión a las proteínas del plasma y reducir su aclaramiento renal, lo que induce concentraciones plasmáticas tóxicas de metotrexato. Está contraindicado el tratamiento concomitante con metotrexato en dosis semanales iguales o superiores a 15 mg (ver sección 4.3). Para dosis de metotrexato inferiores a 15 mg semanales, debe hacerse un seguimiento de la función renal y el hemograma, especialmente al inicio del tratamiento.

*Ácido valproico:* Los salicilatos pueden desplazar al ácido valproico de las proteínas plasmáticas, lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de ácido valproico.

*Ibuprofeno:* No hay pruebas concluyentes respecto al potencial de interacción cuando el ácido acetilsalicílico se combina con ibuprofeno a largo plazo, aunque algunos datos experimentales han demostrado una reducción del efecto sobre la agregación plaquetaria (ver sección 5.1).

*Antiácidos:* Los antiácidos pueden aumentar la eliminación renal de salicilatos por alcalinización de la orina.

*Inhibidores de la ECA:* Aunque se ha descrito que el ácido acetilsalicílico puede disminuir el efecto beneficioso de los inhibidores de la ECA reduciendo la síntesis de las prostaglandinas vasodilatadoras, varios estudios han demostrado una interacción negativa de los inhibidores de la ECA con dosis altas de ácido acetilsalicílico (es decir,  $\geq 325$  mg), pero no con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (es decir,  $\leq 100$  mg).

*Ciclosporina:* Los AINE pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda un seguimiento estrecho de la función renal, especialmente en pacientes de edad avanzada.

*Vancomicina:* El ácido acetilsalicílico puede aumentar el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

*Interferón  $\alpha$ :* El ácido acetilsalicílico puede reducir el efecto del interferón  $\alpha$ .

*Litio:* Los AINE reducen la eliminación de litio, de manera que los niveles plasmáticos de este elemento pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINE. Si es necesaria tal combinación, deben vigilarse estrechamente las concentraciones plasmáticas de litio durante el inicio, el ajuste y la retirada del tratamiento.

*Barbitúricos:* El ácido acetilsalicílico aumenta los niveles plasmáticos de barbitúricos.

*Zidovudina:* El ácido acetilsalicílico puede aumentar los niveles plasmáticos de zidovudina, por inhibición competitiva de la glucuronidación o inhibiendo directamente el metabolismo microsomal hepático.

*Fenitoína:* El ácido acetilsalicílico puede aumentar los niveles plasmáticos de fenitoína.

- *Pruebas analíticas:* El ácido acetilsalicílico puede alterar los resultados de los análisis siguientes.

- Sangre: Aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoniaco, bilirrubina, colesterol, creatina cinasa, digoxina, tiroxina libre, lactato deshidrogenasa (LDH), tiroxina unida a globulinas, triglicéridos, ácido úrico y ácido valproico; aumento (interferencia analítica) de glucosa, paracetamol y proteínas totales; disminución (biológica) de tiroxina libre, glucosa, fenitoína, TSH, TSH-RH, tiroxina, triglicéridos, triyodotironina, ácido úrico y aclaramiento de creatinina; disminución (interferencia analítica) de transaminasas (ALT), albúmina, fosfatasa alcalina, colesterol, creatina cinasa, lactato deshidrogenasa (LDH) y proteínas totales.

Orina: Disminución (biológica) de estriol; disminución (interferencia analítica) de ácido 5-hidroxiindolacético, ácido 4-hidroxi-3-metoximandélico, estrógenos totales y glucosa.

Atorvastatina: interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas

- *Efecto sobre atorvastatina de la coadministración de otros fármacos*



Atorvastatina se metaboliza por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) y es un sustrato de proteínas transportadoras como por ejemplo el transportador OATP1B1 que favorece su captación hepática. La administración concomitante de fármacos inhibidores de la CYP3A4 o las proteínas transportadoras puede elevar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y el riesgo de miopatía. El riesgo también puede aumentar con la administración concomitante de atorvastatina y otros fármacos con potencial para inducir miopatía, como los derivados del ácido fibríco y ezetimiba (ver sección 4.4).

#### Inhibidores de la CYP3A4:

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado su capacidad para elevar sustancialmente las concentraciones de atorvastatina (véase la tabla 1 y la información específica a continuación). Debe evitarse en la medida de lo posible la coadministración de inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de las proteasas del VIH como ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). Si no puede evitarse la coadministración de estos fármacos con atorvastatina, se recomienda realizar el apropiado seguimiento clínico del paciente (véase la tabla 1).

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (p. ej., eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones de atorvastatina (véase la tabla 1). Se ha observado un aumento del riesgo de miopatía con el uso de eritromicina junto con estatinas. Aún no han concluido los estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo con atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de la CYP3A4 y coadministrados con atorvastatina pueden aumentar la exposición a atorvastatina. Por tanto, se recomienda un adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se administre de forma concomitante con inhibidores moderados de la CYP3A4. Se recomienda un adecuado seguimiento clínico tras el inicio de la dosis del inhibidor o después de un ajuste de la misma.

#### Inductores de la CYP3A4

La administración concomitante de atorvastatina con inductores de la citocromo P450 3A4 (p. ej., efavirenz, rifampicina, hipérico) puede inducir reducciones variables de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al doble mecanismo de interacción de rifampicina (inducción de la CYP450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 que favorece la captación por los hepatocitos) se recomienda la coadministración simultánea de atorvastatina y rifampicina, ya que la administración retardada de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. El efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos es, sin embargo, desconocida y, si no puede evitarse su administración concomitante, debe realizarse un cuidadoso seguimiento de los pacientes para controlar la eficacia del tratamiento.

#### Inhibidores de las proteínas transportadoras

Los inhibidores de las proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina) pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina (véase la tabla 1). Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores para la captación hepática sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos. Si no puede evitarse su administración concomitante, debe realizarse un seguimiento clínico para controlar la eficacia del tratamiento (véase la tabla 1).

#### Gemfibrozilo/derivados del ácido fibríco

El uso de fibratos en monoterapia se asocia en ocasiones a acontecimientos de carácter muscular, como rabdomiólisis. El riesgo de tales acontecimientos puede aumentar por el uso concomitante de derivados del ácido fibríco y atorvastatina. Si no puede evitarse su administración concomitante, debe realizarse un adecuado seguimiento de los pacientes (ver sección 4.4).

#### Ezetimiba

El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia en ocasiones a acontecimientos de carácter muscular, incluyendo rabdomiólisis. El riesgo de tales acontecimientos puede, por tanto, aumentar por el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda un adecuado seguimiento clínico de estos pacientes.

### Colestipol

Cuando se administró colestipol junto con atorvastatina, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos se redujeron (aproximadamente un 25 %). Sin embargo, el efecto sobre los lípidos fue mayor cuando atorvastatina y colestipol se coadministraron que cuando se administró cualquiera de estos medicamentos en monoterapia.

### Ácido fusídico

No se han realizado estudios de interacción entre atorvastatina y ácido fusídico. Al igual que con otras estatinas, en la experiencia posterior a la comercialización se han comunicado acontecimientos de carácter muscular, incluida rhabdomiólisis, cuando se administró de forma concurrente atorvastatina y ácido fusídico. No se conoce el mecanismo de esta interacción. Se seguirá adecuadamente a los pacientes y podría ser necesaria la suspensión temporal del tratamiento con atorvastatina.

### Colquicina:

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

- *Efecto sobre otros fármacos de la coadministración de atorvastatina*

### Digoxina

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

### Anticonceptivos orales

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

### Warfarina

En los estudios clínicos con pacientes que recibían tratamiento crónico con warfarina, la coadministración de 80 mg diarios de atorvastatina con warfarina redujo ligeramente (aproximadamente 1,7 segundos) el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de administración; los valores se normalizaron a los 15 días del tratamiento con atorvastatina. Aunque solo se han comunicado muy raros casos de interacciones con anticoagulante clínicamente significativas, en los pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos se debe determinar el tiempo de protrombina tanto antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina como frecuentemente durante el mismo, a fin de garantizar que no se altere significativamente este parámetro. Tras confirmar la estabilidad del tiempo de protrombina, sus valores pueden controlarse a los intervalos habitualmente recomendados para pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si se interrumpe la administración de Sincronia, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado a hemorragias ni cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

Tabla 1: Efecto de la coadministración de otros fármacos sobre la farmacocinética de atorvastatina

Fármaco coadministrado y régimen posológico	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Cambio en el AUC <sup>&amp;</sup>	Recomendación clínica <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg 2 veces/día/ritonavir 200 mg veces/día, 8 días (días 14 a 21)	40 mg el día 1, 10 mg el día 20	↑ 9,4 veces	Sincronia está contraindicado en estos casos.
Telaprevir 750 mg 3 veces/día, 10 días	20 mg, DU	↑ 7,9 veces	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/día, dosis estable	10 mg 1 vez/día durante 28 días	↑ 8,7 veces	
Lopinavir 400 mg 2 veces/día/ritonavir 100 mg 2 veces/día, 14 días	20 mg 1 vez/día durante 4 días	↑ 5,9 veces	Sin recomendaciones específicas. En dosis de atorvastatina

Fármaco coadministrado y régimen posológico	Atorvastatina		
	Dosis (mg)	Cambio en el AUC <sup>&amp;</sup>	Recomendación clínica <sup>#</sup>
Claritromicina 500 mg 2 veces/día, 9 días	80 mg 1 vez/día durante 8 días	↑ 4,4 veces	superiores a 20 mg, se recomienda realizar un seguimiento clínico de estos pacientes.
Saquinavir 400 mg 2 veces/día/ritonavir (300 mg 2 veces/día los días 5-7, aumentado a 400 mg 2 veces/día el día 8), días 5-18, 30 minutos después de la dosis de atorvastatina	40 mg 1 vez/día durante 4 días	↑ 3,9 veces	Sin recomendaciones específicas.
Darunavir 300 mg 2 veces/día/ritonavir 100 mg 2 veces/día, 9 días	10 mg 1 vez/día durante 4 días	↑ 3,3 veces	
Itraconazol 200 mg 1 vez/día, 4 días	40 mg, DU	↑ 3,3 veces	
Fosamprenavir 700 mg 2 veces/día/ritonavir 100 mg 2 veces/día, 14 días	10 mg 1 vez/día durante 4 días	↑ 2,5 veces	
Fosamprenavir 1400 mg 2 veces/día, 14 días	10 mg 1 vez/día durante 4 días	↑ 2,3 veces	
Nelfinavir 1250 mg 2 veces/día, 14 días	10 mg 1 vez/día durante 28 días	↑ 1,7 veces <sup>^</sup>	Sin recomendaciones específicas.
Zumo de pomelo, 240 ml DU*	40 mg, DU	↑ 37 %	No se recomienda la ingestión concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo y atorvastatina.
Diltiazem 240 mg 1 vez/día, 28 días	40 mg, DU	↑ 51 %	Se recomienda un adecuado seguimiento clínico de estos pacientes tras el inicio del tratamiento con diltiazem o después de un ajuste de la dosis.
Eritromicina 500 mg 2 veces/día, 7 días	10 mg, DU	↑ 33 % <sup>^</sup>	Se recomienda un adecuado seguimiento clínico de estos pacientes.
Amlodipino 10 mg, DU	80 mg, DU	↑ 18 %	Sin recomendaciones específicas.
Cimetidina 300 mg 4 veces/día, 2 semanas	10 mg 1 vez/día durante 4 días	↓ menor del 1 %	Sin recomendaciones específicas.
Antiácidos de hidróxidos de aluminio y magnesio en suspensión, 30 ml 4 veces/día, 2 semanas	10 mg 1 vez/día durante 4 días	↓ 35 % <sup>^</sup>	Sin recomendaciones específicas.
Efavirenz 600 mg 1 vez/día, 14 días	10 mg durante 3 días	↓ 41 %	Sin recomendaciones específicas.
Rifampicina 600 mg 1 vez/día, 7 días (coadministrado)	40 mg, DU	↑ 30 %	Si no puede evitarse la coadministración, se recomienda la coadministración simultánea de atorvastatina y rifampicina, con seguimiento clínico.
Rifampicina 600 mg 1 vez/día, 7 días (dosis separadas)	40 mg, DU	↓ 80 %	
Gemfibrozilo 600 mg 2 veces/día, 7 días	40 mg, DU	↑ 35 %	Se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.
Fenofibrato 160 mg 1 vez/día, 7 días	40 mg, DU	↑ 3 %	Se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.
Boceprevir 800 mg 3 veces/día, 7 días	40 mg, DU	↑ 2,3 veces	Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis menor y seguimiento clínico de estos pacientes. La dosis de atorvastatina no debe exceder la dosis diaria de 20 mg durante la coadministración de boceprevir.

<sup>&</sup> Los datos presentados como cambio x veces representan una relación simple entre atorvastatina en monoterapia y atorvastatina coadministrada (es decir, 1 vez = sin cambio). Los datos presentados como cambio

en % representan el porcentaje de diferencia relativo a atorvastatina en monoterapia (es decir, 0 % = sin cambio).

# Ver las secciones 4.3, 4.4 y 4.5 para una explicación del significado clínico.

\* Contiene uno o más componentes que inhiben la CYP3A4 y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados por la CYP3A4. La ingestión de un vaso de 240 ml de zumo de pomelo reduce también el AUC en un 20,4 % para el metabolito ortohidroxílico activo. Grandes cantidades de zumo de pomelo (1,2 l diarios durante 5 días) aumentaron el AUC de atorvastatina 2,5 veces y el AUC de los productos activos (atorvastatina y metabolitos).

^ Actividad equivalente de atorvastatina total

El aumento se indica como “↑” y la disminución como “↓”

1 vez/día = una vez al día; DU = dosis única; 2 veces/día = dos veces al día; 3 veces/día = tres veces al día, 4 veces/día = cuatro veces al día

Tabla 2: Efecto de atorvastatina sobre la farmacocinética de otros fármacos coadministrados

Atorvastatina y régimen de administración	Fármaco coadministrado		
	Fármaco/dosis (mg)	Cambio del AUC <sup>&amp;</sup>	Recomendación clínica
80 mg 1 vez/día durante 10 días	Digoxina 0,25 mg 1 vez/día, 20 días	↑ 15 %	Se realizará un seguimiento clínico adecuado a los pacientes que toman digoxina.
40 mg 1 vez/día durante 22 días	Anticonceptivos orales 1 vez/día, 2 meses - noretisterona 1 mg - etinilestradiol 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Sin recomendaciones específicas.
80 mg 1 vez/día durante 15 días	* Fenazona, 600 mg DU	↑ 3.0 %	Sin recomendaciones específicas.
10 mg, DU	Tipranavir 500 mg, 2 veces/día / ritonavir 200 mg, 2 veces/día, 7 días	Sin cambios	Sin recomendaciones específicas.
10 mg 1 vez/día durante 4 días	Fosemprenavir 1400 mg, 2 veces/día, 14 días	↓ 27.0 %	Sin recomendaciones específicas.
10 mg 1 vez/día durante 4 días	Tipranavir 700 mg, 2 veces/día / ritonavir 100 mg, 2 veces/día, 14 días	Sin cambios	Sin recomendaciones específicas.

& Los datos presentados como cambio en % representan el porcentaje de diferencia relativo a atorvastatina en monoterapia (es decir, 0 % = sin cambio)

\* La coadministración de dosis repetidas de atorvastatina y fenazona mostraron efectos mínimos o indetectables sobre el aclaramiento de fenazona.

El aumento se indica como “↑” y la disminución como “↓”

1 vez/día = una vez al día; DU = dosis única, 2 veces/día = dos veces al día

### Ramipril: interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas

#### *Combinaciones contraindicadas*

Los tratamientos extracorpóreos que impliquen el contacto de la sangre con superficies de carga negativa, como diálisis o hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (p. ej., membranas de poliacrilonitrilo) y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano, por el aumento de riesgo de reacciones anafilactoides graves (ver sección 4.3). Si se requiere dicho tratamiento, debe considerarse el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase distinta de antihipertensivos.

#### *Precauciones de uso*

- Sales de potasio, heparina, diuréticos ahorradores de potasio y otros principios activos que aumenten la potasemia (como antagonistas de la angiotensina II, trimetoprima, tacrolimús): Puede producirse hiperpotasemia y, por consiguiente, es necesario vigilar estrechamente la potasemia.

- Antihipertensivos (p. ej., diuréticos) y otras sustancias que pueden disminuir la presión arterial (p. ej., nitratos, antidepresivos tricíclicos, anestésicos, ingestión aguda de alcohol, baclofeno, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina): Se debe anticipar un aumento del riesgo de hipotensión.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina,

antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

- Simpaticomiméticos vasopresores y otras sustancias (p. ej., isoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefrina) que pueden reducir el efecto antihipertensivo de ramipril: Se recomienda el control de la presión arterial.
- Alopurinol, inmunosupresores, corticosteroides, procainamida, citostáticos y otras sustancias que puedan alterar el hemograma: Aumento de la probabilidad de reacciones hematológicas (ver sección 4.4).
- Sales de litio: Los inhibidores de la ECA pueden reducir la excreción de litio, por lo que puede aumentar la toxicidad de este elemento. Debe vigilarse la litemia.
- Antidiabéticos, incluida la insulina: Pueden producirse reacciones hipoglucémicas. Se recomienda el control de la glucemia.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

Sincronia está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

No se recomienda el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo (ver sección 4.4). El uso de los inhibidores de la ECA está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3 y 4.4).

Las pruebas epidemiológicas relacionadas con el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no han sido concluyentes; sin embargo no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A menos que el tratamiento continuado con inhibidores de la ECA se considere esencial, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deben recibir otros antihipertensivos con un perfil de seguridad establecido durante el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, si es adecuado, comenzar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a inhibidores de la ECA/antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) durante el segundo y tercer trimestre provoca fetotoxicidad humana (disfunción renal, oligohidramnios, retraso de la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Véase también el apartado 5.3 "Datos preclínicos sobre seguridad"). Si la exposición a los inhibidores de la ECA ha tenido lugar a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda la vigilancia de la función renal y el cráneo mediante ecografía. Se debe vigilar cuidadosamente a los recién nacidos cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA, para detectar posible hipotensión, oliguria e hiperpotasemia (véase también las secciones 4.3 y 4.4).

Durante el primer y el segundo trimestre del embarazo, solo se debe tomar el ácido acetilsalicílico en casos estrictamente necesarios.

La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas puede tener efectos negativos sobre el embarazo y/o el desarrollo del embrión/feto. Los datos de estudios epidemiológicos demuestran un aumento del riesgo de muerte fetal, anomalías cardíacas y gastrosquisis tras la administración de inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas al principio del embarazo. Presumiblemente, el riesgo aumenta en relación con la dosis y la duración del tratamiento.

La experiencia previa con dosis diarias de 50–150 mg de ácido acetilsalicílico administrado a mujeres embarazadas en el segundo y tercer trimestre no ha demostrado inhibición del parto, aumento de la diátesis hemorrágica u oclusión prematura del conducto arterioso.

No hay datos suficientes para respaldar o descartar la asociación del ácido acetilsalicílico con un aumento del riesgo de aborto. Además, tampoco hay datos que demuestren la asociación del ácido acetilsalicílico con malformaciones, aunque no puede descartarse un aumento del riesgo de gastroquiasis.

En un metaanálisis que incluyó 6 estudios de cohortes, 1 estudio aleatorizado y controlado y 15 estudios de casos y controles (Kozler et al., 2002) sobre la relación entre malformaciones y el tratamiento con ácido acetilsalicílico durante el primer trimestre del embarazo, no se observó un aumento significativo del riesgo de malformaciones (índice de probabilidad = 1,33; IC del 95 %: 0,94 – 1,89). En el estudio de cohortes más importante se incluyó aproximadamente a 15.000 mujeres embarazadas que habían tomado ácido acetilsalicílico durante el primer trimestre del embarazo.

Los estudios con animales demostraron toxicidad reproductiva respecto los principios activos ácido acetilsalicílico, atorvastatina y ramipril (ver sección 5.3).

Si mujeres que estén planeando quedarse embarazadas o que se encuentren en el primer o segundo trimestre del embarazo toman ácido acetilsalicílico, la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Durante el tercer trimestre del embarazo, con el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, el feto puede verse expuesto a:

- Toxicidad cardiopulmonar (cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar).
- Insuficiencia renal, que puede llevar a fallo renal y oligohidramnios.

La madre y el feto, al final del embarazo, pueden verse expuestos a:

- Posible prolongación de la hemorragia, un efecto antiagregante que puede producirse incluso a dosis bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas que conducirían a un retraso o prolongación del parto.

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

El tratamiento de la madre con atorvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato, un precursor de la biosíntesis de colesterol. La aterosclerosis es una enfermedad crónica y, por lo general, la retirada de los hipolipemiantes durante el embarazo debería tener poco efecto sobre el riesgo a largo plazo asociado a la hipercolesterolemia primaria.

Por estas razones, Sincronía no debe utilizarse en mujeres embarazadas, que estén intentando quedarse embarazadas o que sospechen que lo están. El tratamiento con Sincronía debe interrumpirse durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada (ver secciones 4.3 y 4.4).

### Lactancia

Pequeñas cantidades de ácido acetilsalicílico y sus metabolitos pasan a la leche materna. No se sabe si atorvastatina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Además, se dispone de información insuficiente sobre el uso de ramipril durante la lactancia materna (ver sección 5.2).

Debido a las posibles reacciones adversas graves, las mujeres que tomen Sincronía no deben amamantar (ver sección 4.3).



## Fertilidad

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento (ver sección 4.3).

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

Ni el ácido acetilsalicílico ni atorvastatina tienen ningún efecto o tienen un efecto insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Debido al componente ramipril, algunos efectos adversos (p. ej., síntomas de descenso de la presión arterial como mareos) pueden disminuir la capacidad de concentración y reacción del paciente y, por consiguiente, constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son importantes (p. ej., conducir un vehículo o manejar maquinaria).

Esto puede suceder sobre todo cuando se cambia de otro medicamento a este, o se aumenta la dosis. Por tanto, cuando se toma Sincronia no es aconsejable conducir ni manejar maquinaria durante varias horas.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Sincronia solo debe ser prescrito como terapia de sustitución en pacientes controlados de forma adecuada con los monocomponentes administrados concomitantemente en dosis terapéuticas equivalentes.

La reacción adversa más común asociada al tratamiento con ácido acetilsalicílico son las molestias gastrointestinales.

Las úlceras y las hemorragias son poco frecuentes (menos de 1 caso por 100). Las perforaciones del tracto gastrointestinal son muy raras (menos de 1 caso por 10.000). Si detecta heces negras o sangre en su vómito (signos de hemorragia gástrica severa).

Las reacciones adversas conocidas con la terapia con ramipril incluye tos seca persistente y reacciones debido a la hipotensión.

Las reacciones adversas asociadas a la terapia con ramipril poco frecuentes (menos de 1 caso por 100) incluyen angioedema, insuficiencia renal y hepática. Se ha comunicado neutropenia y agranulocitosis raramente (menos de 1 caso por 1.000).

La mialgia (dolor muscular, espasmos musculares, hinchazón de las articulaciones) es una reacción adversa común con el tratamiento con estatinas.

La miopatía y la rabdomiólisis son raras (menos de 1 caso por 1.000). La monitorización de CK debe ser considerada como parte de la evaluación de los pacientes con niveles de CK significativamente elevados al momento basal ( $> 5 \times \text{LSN}$ ).

En la base de datos de ensayos clínicos controlados con placebo sobre atorvastatina, de los 16.066 pacientes tratados (8.755 con atorvastatina frente a 7.311 con placebo) el 5,2 % de los que recibieron atorvastatina abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas, en comparación con el 4,0 % de los tratados con placebo.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han comunicado elevaciones de las transaminasas séricas en pacientes que reciben atorvastatina. Dichos cambios suelen ser transitorios y de carácter leve, y no requieren la interrupción del tratamiento. El 0,8 % de los pacientes que recibían atorvastatina se produjeron elevaciones clínicamente importantes ( $> 3$  veces el LSN) de las transaminasas séricas. Tales elevaciones estaban relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes.

En el 2,5 % de los pacientes que recibían atorvastatina se produjo un incremento de la creatinina cinasa (CK) superiores a 3 veces el LSN, similar a lo observado con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa en los ensayos clínicos. El 0,4 % de los pacientes tratados con atorvastatina sufrieron un incremento superior a 10 veces el LSN (ver sección 4.4).

Con algunas estatinas se han comunicado los siguientes acontecimientos adversos:

- Disfunción sexual.
- Depresión.
- Se han comunicado casos excepcionales de neumopatía intersticial, especialmente con el tratamiento a largo plazo (ver sección 4.4).
- Diabetes mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucosa sanguínea en ayunas  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, elevación de los triglicéridos, antecedentes de hipertensión arterial).

### Resumen tabulado de reacciones adversas

**Tabla 3: Resumen tabulado de reacciones adversas**  
**Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); muy raras ( $< 1/10,000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA.	Reacciones adversas	Frecuencia		
		Ramipril	Atorvastatina	ASA
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia.	Poco frecuente		
	Disminución del recuento de leucocitos (incluidas neutropenia o agranulocitosis), disminución del recuento de eritrocitos, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento plaquetario (trombocitopenia).	Rara		
	Se han notificado hemorragias graves que en algunos casos pueden ser potencialmente mortales, por ejemplo hemorragia cerebral, especialmente en pacientes con hipertensión arterial no controlada y/o tratamiento concomitante con anticoagulantes.			Rara
	Se observan hemorragias como epistaxis, hemorragia gingival, hemorragia cutánea o hemorragia genitourinaria, con una posible prolongación del tiempo de coagulación (ver sección 4.4). Este efecto puede durar de 4 a 8 días tras la ingestión.			Rara
	Trombocitopenia.		Rara	
	Mielosupresión, pancitopenia, anemia hemolítica.	No conocida		

Trastornos gastrointestinales	Molestias gastrointestinales como pirosis, náuseas, vómitos, gastralgia y diarrea.			Muy frecuentes
	Hemorragia gastrointestinal menor (microhemorragia)			Muy frecuentes
	Dispepsia, náuseas, diarrea	Frecuente	Frecuente	
	Vómitos.	Frecuente	Poco frecuente	
	Trastornos digestivos, malestar abdominal.	Frecuente		
	Inflamación gastrointestinal.	Frecuente		Poco

				frecuente
	Estreñimiento.	Poco frecuente	Frecuente	
	Flatulencia.		Frecuente	
	Úlceras gastrointestinales			Poco frecuente
	Hemorragia gastrointestinal			Poco frecuente
	Anemia ferropénica por hemorragias gastrointestinales ocultas tras un uso a largo plazo.			Poco frecuente
	Dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis.		Poco frecuente	
	Pancreatitis (se han descrito casos muy excepcionales de muerte con inhibidores de la ECA), aumento de las enzimas pancreáticas, angioedema del intestino delgado, dolor abdominal superior (incluida gastritis), sequedad de boca.	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Glositis.	Rara		
	Perforación de una úlcera gastrointestinal. Informe inmediatamente a su médico si observa heces negras o sangre en vómitos (signos de hemorragia gástrica grave)			Muy rara
	Estomatitis aftosa	No conocida		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo paroxístico, disnea grave, rinitis, congestión nasal			Frecuente
	Dolor faringolaríngeo, epistaxis		Frecuente	
	Tos irritativa no productiva, bronquitis, sinusitis, disnea	Frecuente		
	Broncoespasmo (incluido empeoramiento del asma), congestión nasal.	Poco frecuente		
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis		Frecuente	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente	Frecuente	
	Mareos	Frecuente	Poco frecuente	
	Vértigo, ageusia.	Poco frecuente		
	Parestesia, disgeusia	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Hipoestesia, amnesia		Poco frecuente	
	Neuropatía periférica		Rara	
	Temblor, trastorno del equilibrio	Rara		
	Isquemia cerebral (incluidos accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio), deterioro de las habilidades psicomotoras, sensación de quemazón, parosmia.	No conocida		
Cefalea, mareos, hipoacusia, acúfenos y confusión mental.			No aplica (pueden ser síntomas de	

				sobredosis. Ver sección 4.9)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema, en especial maculopapular	Frecuente		
	Reacciones cutáneas			Poco frecuente
	Urticaria, exantema, prurito, alopecia.		Poco frecuente	
	Angioedema; en muy raras ocasiones, la obstrucción de las vías respiratorias por angioedema puede producir la muerte; prurito, hiperhidrosis	Poco frecuente		
	Edema angioneurótico, dermatitis ampollosa incluido eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica			Rara
	Dermatitis exfoliativa, urticaria, onicólisis	Rara		
	Reacción de fotosensibilidad	Muy rara		
	Eritema multiforme	No conocida		Muy rara
	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.	No conocida		
	Pénfigo, empeoramiento de la psoriasis, dermatitis psoriasiforme, exantema o enantema penfigoide o liquenoide, alopecia.	No conocida		
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas		Frecuente	
	Reacciones alérgicas de la piel, las vías respiratorias, el tubo digestivo y el sistema cardiovascular, sobre todo en pacientes asmáticos (con los siguientes posibles síntomas: reducción de la presión arterial, disnea, rinitis, congestión nasal, choque anafiláctico, edema de Quincke)			Rara
	Anafilaxia		Muy rara	
	Reacciones anafilácticas o anafilactoides, aumento de anticuerpos antinucleares.	No conocida		
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis		Poco frecuente	
	Elevación de las enzimas hepáticas y/o de la bilirrubina conjugada	Poco frecuente		
	Colestasis.		Rara	
	Ictericia colestásica, daño hepatocelular	Rara		
	Insuficiencia hepática.		Muy rara	
	Elevación de los valores en las pruebas de función hepática.			Muy rara
	Insuficiencia hepática aguda, hepatitis citolítica o colestásica (en muy raras ocasiones con desenlace mortal).	No conocida		
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal (incluida insuficiencia renal aguda), aumento de la diuresis, empeoramiento de una proteinuria previa, aumento de la urea sanguínea, aumento de la creatinina sanguínea.	Poco frecuente		

	Insuficiencia renal .			Muy rara
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperglucemia		Frecuente	
	Hiperpotasemia	Frecuente		
	Hipoglucemia.		Poco frecuente	Muy rara
	Incremento ponderal		Poco frecuente	
	Anorexia	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Hiporexia.	Poco frecuente		
	En dosis bajas, el ácido acetilsalicílico reduce la excreción de ácido úrico. En los pacientes predispuestos puede provocar crisis de gota			Muy rara
	Hiponatremia	No conocida		
Trastornos psiquiátricos	Pesadillas, insomnio		Poco frecuente	
	Depresión, ansiedad, nerviosismo, inquietud, trastornos del sueño, incluida la somnolencia.	Poco frecuente		
	Estado confusional	Rara		
	Trastornos de la atención	No conocida		
Trastornos oculares	Visión borrosa	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Trastornos visuales.	Poco frecuente	Rara	
	Conjuntivitis.	Rara		
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Rara	Poco frecuente	
	Hipoacusia.	Rara		
	Pérdida de audición.		Muy rara	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, espasmos musculares.	Frecuente	Frecuente	
	Dolor en las extremidades, inflamación articular, dolor de espalda.		Frecuente	
	Artralgia	Poco frecuente	Frecuente	
	Dolor cervical, fatiga muscular		Poco frecuente	
	Miopatía, miositis, rabdomiólisis, tendinopatía, a veces complicada por rotura.		Rara	
	Miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección 4.4)		No conocida	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil transitoria, disminución de la libido	Poco frecuente		
	Ginecomastia.	No conocida	Muy rara	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Dolor torácico, fatiga	Frecuente	Poco frecuente	
	Pirexia	Poco frecuente	Poco frecuente	

administración	Malestar, edema periférico.		Poco frecuente	
	Astenia.	Rara	Poco frecuente	
Exploraciones complementarias	Anomalías en las pruebas de función hepática, aumento de la creatina cinasa en sangre.		Frecuente	
	Presencia de leucocitos en la orina		Poco frecuente	
Trastornos cardíacos	Isquemia miocárdica (incluidos angina de pecho o infarto de miocardio), taquicardia, arritmia, palpitaciones y edema periférico	Poco frecuente		
Trastornos vasculares	Hipotensión, hipotensión ortostática, síncope	Frecuente		
	Rubefacción	Poco frecuente		
	Estenosis vascular, hipoperfusión, vasculitis	Rara		
	Fenómeno de Raynaud	No conocida		





### 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**

### Ácido acetilsalicílico

En sobredosis crónicas de ácido acetilsalicílico, predominan los síntomas del sistema nervioso central como somnolencia, mareos, confusión o náuseas (salicilismo). Por otro lado, la intoxicación aguda por ácido acetilsalicílico implica una alteración grave del equilibrio ácido-básico. Incluso en dosis terapéuticas, el aumento de la frecuencia respiratoria provoca alcalosis respiratoria, que se compensa con un aumento de la excreción renal de hidrogenocarbonato para mantener el pH normal de la sangre. Con dosis tóxicas, la compensación ya no es suficiente y el pH sanguíneo disminuye, al igual que la concentración de hidrogenocarbonato. La  $pCO_2$  del plasma puede ser normal. El trastorno parece una acidosis metabólica, aunque es una combinación de acidosis respiratoria y metabólica. Las causas son: dificultad de la respiración por dosis tóxicas, acumulación de ácido, en parte por el descenso de la eliminación renal (ácido sulfúrico y fosfórico, además de ácido salicílico, ácido láctico, ácido acetoacético y otros), por alteración grave del metabolismo de los carbohidratos. Además, se observa un desequilibrio electrolítico y pérdidas importantes de potasio.

#### *Síntomas de intoxicación aguda*

Además de desequilibrios ácido-básicos, desequilibrios electrolíticos (p. ej., pérdida de potasio), hipoglucemia, exantema y hemorragias gastrointestinales, también se observan síntomas como hiperventilación, acúfenos, náuseas, vómitos, alteración de la visión y la audición, cefaleas, mareos y desorientación. La intoxicación grave (superior a 400  $\mu g/ml$ ) puede provocar delirio, temblor, dificultad respiratoria, sudoración, deshidratación, hipertermia y coma. En las intoxicaciones letales, la muerte suele deberse a insuficiencia respiratoria.

#### *Tratamiento de la intoxicación*

El espectro de opciones terapéuticas para la intoxicación por ácido acetilsalicílico se determina por la intensidad, el estadio y los síntomas clínicos de la intoxicación. Corresponden a los procedimientos estándar para reducir la absorción de la sustancia, equilibrar la hidratación y los electrolitos y vigilar la afectación de la regulación térmica y la función respiratoria. El tratamiento se centra en las maniobras que aceleran la eliminación y normalizan el equilibrio electrolítico y el equilibrio ácido-básico. Además de infusiones de bicarbonato sódico y cloruro de potasio, también se administran diuréticos. El pH de la orina debe ser básico para que aumente el grado de ionización del ácido acetilsalicílico y, como consecuencia, disminuya la resorción tubular. Se recomienda vigilar la bioquímica sanguínea (valor del pH,  $pCO_2$ , bicarbonato, potasio, etc.). Los casos graves pueden necesitar hemodiálisis.

Si se sospecha una sobredosis, se mantendrá al paciente en observación durante 24 horas, ya que la aparición de los síntomas y los niveles plasmáticos de salicilatos puede tardar varias horas

### Atorvastatina

No se dispone de un tratamiento específico para la sobredosis de atorvastatina. En caso de sobredosis, se deben tratar los síntomas del paciente y aplicar las medidas de soporte que sean necesarias. Deben realizarse pruebas de función hepática y vigilar los niveles séricos de CK. Dado que atorvastatina se une ampliamente a proteínas plasmáticas, la hemodiálisis no aumentará significativamente el aclaramiento de atorvastatina.

### Ramipril

Los síntomas asociados a la sobredosis de inhibidores de la ECA pueden ser vasodilatación periférica excesiva (con marcada hipotensión y shock), bradicardia, alteraciones electrolíticas e insuficiencia renal. Se seguirá estrechamente al paciente; el tratamiento será sintomático y de soporte. Las medidas indicadas son la desintoxicación primaria (lavado gástrico, administración de adsorbentes) y medidas para restaurar la estabilidad hemodinámica, como la administración de agonistas alfa-1 adrenérgicos o angiotensina II (angiotensinamida). Ramiprilato, el metabolito activo de ramipril, se elimina mal de la circulación general con la hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, otras combinaciones  
Código ATC: C10BX06

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Sincronia en todos los grupos de la población pediátrica en la prevención de las cardiopatías isquémicas (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

#### Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico inhibe de forma irreversible la agregación plaquetaria. Este efecto en las plaquetas se debe a la acetilación de la ciclooxigenasa, que inhibe de forma irreversible la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub> (una prostaglandina que favorece la agregación plaquetaria y la vasoconstricción) en las plaquetas. Este efecto es permanente y habitualmente persiste durante los 8 días de vida de la plaqueta.

Paradójicamente, el ácido acetilsalicílico también inhibe la síntesis de prostaciclina (una prostaglandina que inhibe la agregación plaquetaria, pero con efectos vasodilatadores) en las células endoteliales de los vasos sanguíneos. Este efecto es transitorio. En cuanto el ácido acetilsalicílico se ha eliminado de la sangre, las células endoteliales nucleadas vuelven a sintetizar prostaciclina. Como consecuencia de ello, una dosis diaria única baja de ácido acetilsalicílico (< 100 mg/día) inhibe la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub> en las plaquetas sin afectar sustancialmente la síntesis de prostaciclina.

El ácido acetilsalicílico también pertenece al grupo de antiinflamatorios no esteroideos ácidos con propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición irreversible de las enzimas ciclooxigenasas que participan en la síntesis de prostaglandinas. En dosis altas, el ácido acetilsalicílico se utiliza para el tratamiento del dolor leve a moderado, la elevación de la temperatura corporal y para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, como la artritis reumatoide.

Los datos experimentales muestran que el ibuprofeno a dosis bajas puede inhibir el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administra de forma concomitante. En un estudio en que se comparó el efecto de la administración de una dosis única de ibuprofeno 400 mg 8 horas antes o 30 minutos antes de la administración de ácido acetilsalicílico 81 mg (en un comprimido de liberación inmediata) y se observó una reducción del efecto del ácido acetilsalicílico sobre la formación de tromboxano o la agregación plaquetaria. Sin embargo, el valor de estos datos es limitado ya que existen dudas sobre su extrapolación a la práctica clínica. Por tanto, no existe una conclusión pertinente sobre el uso regular de ibuprofeno ni tampoco un efecto clínico relevante que pueda considerarse asociado al uso ocasional de ibuprofeno

## Atorvastatina

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

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

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

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

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

## Ramipril

### *Mecanismo de acción*

Ramiprilato, el metabolito activo del profármaco ramipril, inhibe la enzima dipeptidilcarboxipeptidasa I (sinónimos: enzima de conversión de la angiotensina; cininasa II). En plasma y tejidos, esta enzima cataliza la transformación de la angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora activa angiotensina II y degrada la sustancia vasodilatadora activa bradicinina. La reducción de la formación de angiotensina II y la inhibición de la degradación de bradicinina inducen vasodilatación.

Dado que la angiotensina II también estimula la liberación de aldosterona, ramiprilato reduce la secreción de aldosterona. La respuesta media a la monoterapia con inhibidores de la ECA fue inferior en pacientes hipertensos de raza negra (afrocaribeños) (habitualmente, una población hipertensa hiporreninémica) que en pacientes hipertensos de otras etnias.

### *Efectos farmacodinámicos*

#### Propiedades antihipertensivas:

La administración de ramipril reduce sustancialmente la resistencia arterial periférica. En general, el flujo renal y el índice de filtración glomerular no cambian sustancialmente. La administración de ramipril a pacientes hipertensos reduce la presión arterial en bipedestación y en posición supina sin un aumento compensatorio de la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de los pacientes, el efecto antihipertensivo de una dosis única se inicia de 1 a 2 horas después de la administración oral. El efecto máximo de una dosis única se alcanza de 3 a 6 horas después de la administración oral. El efecto antihipertensivo de una dosis única suele durar unas 24 horas.

El efecto antihipertensivo máximo del tratamiento continuado con ramipril suele aparecer al cabo de 3 a 4 semanas. Se ha demostrado que el efecto antihipertensivo se mantiene con un tratamiento a largo plazo hasta de 2 años.

La interrupción súbita de ramipril no produce un efecto rebote de aumento excesivo ni rápido de la presión arterial.

#### Insuficiencia cardíaca:

Además del tratamiento convencional con diuréticos y glucósidos cardíacos opcionales, se ha demostrado que ramipril es eficaz en pacientes encuadrados en las clases funcionales II-IV de la New-York Heart Association. El fármaco tiene efectos beneficiosos sobre la hemodinámica cardíaca (descenso de las presiones de llenado ventriculares izquierda y derecha, reducción de la resistencia vascular periférica total, aumento del gasto cardíaco y mejora del índice cardíaco). También reduce la activación neuroendocrina.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### Prevención cardiovascular/nefroprotección:

Se realizó un estudio preventivo controlado con placebo (el estudio HOPE) en el que se añadió ramipril al tratamiento estándar en más de 9.200 pacientes. Se incluyó en el estudio a pacientes con aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular tras un episodio de enfermedad cardiovascular aterotrombótica (antecedentes de cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular o vasculopatía periférica) o diabetes mellitus con un factor de riesgo adicional, como mínimo (microalbuminuria confirmada, hipertensión arterial, elevación del colesterol total, reducción del colesterol de lipoproteínas de alta densidad o tabaquismo).

El estudio demostró que ramipril reducía significativamente la incidencia de infarto de miocardio, muerte por causas cardiovasculares y accidente cerebrovascular, por separado y combinados (acontecimientos combinados primarios).

Tabla 4 Estudio HOPE: resultados principales

	Ramipril %	Placebo %	Riesgo relativo (intervalo de confianza del 95 %)	Valor de p
<b>Todos los pacientes</b>	<b>n = 4.645</b>	<b>N = 4.652</b>		
<b>Acontecimientos combinados primarios</b>	<b>14,0</b>	<b>17,8</b>	<b>0,78 (0,70-0,86)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Infarto de miocardio</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	< 0,001
<i>Muerte por acontecimientos cardiovasculares</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	< 0,001
<i>Accidente cerebrovascular</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
<b>Criterios de valoración secundarios</b>				
<i>Muerte por cualquier causa</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
<i>Necesidad de revascularización</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Hospitalización por angina de pecho inestable</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
<i>Hospitalización por insuficiencia cardíaca</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Complicaciones relacionadas con la diabetes</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

En el estudio MICRO-HOPE, un subestudio predefinido del HOPE, se investigó el efecto de la adición de ramipril 10 mg/día al régimen posológico actual, en comparación con placebo, en 3.577 pacientes de edad  $\geq 55$  años (sin límite superior de edad), con una mayoría de diabetes tipo 2 (y por lo menos otro factor de riesgo CV), normotensos o hipertensos.

El análisis principal demostró que 117 (6,5 %) participantes tratados con ramipril y 149 (8,4 %) tratados con placebo desarrollaron nefropatía franca, lo que corresponde a una RRR del 24 %; IC del 95 %, 3-40;  $p = 0,027$ .

El objetivo del estudio REIN, un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con grupos paralelos y multicéntrico, consistió en valorar el efecto del tratamiento con ramipril respecto a la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) en 352 pacientes normotensos o hipertensos (18-70 años de edad) que sufrían proteinuria leve (es decir, excreción urinaria media de proteína  $> 1$  e  $< 3$  g/24 h) o grave ( $\geq 3$  g/24 h) por nefropatía crónica no diabética. Ambas subpoblaciones se estratificaron de forma prospectiva.

El análisis principal de los pacientes con proteinuria grave (ruptura prematura del estrato debido al beneficio en el grupo de ramipril) demostró que la reducción media de la TFG mensual era inferior con ramipril que con placebo;  $-0,54$  (0,66) frente a  $-0,88$  (1,03) ml/minuto/mes,  $p = 0,038$ . La diferencia intergrupar fue de  $0,34$  (0,03-0,65) por mes y alrededor de 4 ml/minuto/año; un 23,1 % de los pacientes del grupo de ramipril alcanzó el criterio de valoración secundario combinado de duplicar la concentración de creatinina sérica basal y/o insuficiencia renal terminal (IRT) (necesidad de diálisis o trasplante renal) frente al 45,5 % en el grupo placebo ( $p = 0,02$ ).

Prevención secundaria tras infarto de miocardio:

En el estudio AIRE participaron más de 2.000 pacientes con signos clínicos transitorios/persistentes de insuficiencia cardíaca tras un infarto de miocardio confirmado. El tratamiento con ramipril se inició entre 3 y 10 días después del infarto de miocardio. El estudio demostró que tras un seguimiento medio de 15 meses, la mortalidad de los pacientes tratados con ramipril era del 16,9 % y en los pacientes tratados con placebo, del 22,6 %, lo que significa una reducción absoluta de la mortalidad del 5,7 % y una reducción del riesgo relativo del 27 % (IC del 95 %, 11-40).

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

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

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

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

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

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



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.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico se metaboliza en su principal metabolito activo, ácido salicílico, antes, durante y después de la absorción. Los metabolitos se eliminan básicamente por los riñones. Además del ácido salicílico, los metabolitos principales del ácido acetilsalicílico son el conjugado de glicina de ácido salicílico (ácido salicilúrico), el éter glucurónido y éster del ácido salicílico (glucurónido acilsalicílico y salicilfenólico) y ácido gentísico formado por la oxidación del ácido salicílico y su conjugado de glicina.

La absorción del ácido acetilsalicílico tras la administración oral es rápida y completa, en función de la formulación galénica. De hecho, la hidrólisis del residuo acetil del ácido acetilsalicílico tiene lugar, en cierto grado, durante el paso a través de la mucosa gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de 10 a 20 minutos (ácido acetilsalicílico) o al cabo de 0,3 a 2 horas (salicilato total).

La cinética de eliminación del ácido acetilsalicílico depende en gran medida de la dosis, ya que la capacidad de metabolizar el ácido salicílico es limitada (la semivida de eliminación oscila entre 2 y 30 horas).

La semivida de eliminación del ácido acetilsalicílico es de apenas unos minutos; la semivida de eliminación del ácido salicílico es de 2 horas después de la administración de una dosis de 0,5 g de ácido acetilsalicílico, de 4 horas después de la administración de 1 g y aumenta a 20 h tras una dosis única de 5 g.

La unión a las proteínas plasmáticas en el ser humano depende de la concentración; se ha descrito que los valores oscilan entre el 49 % a más del 70 % (ácido acetilsalicílico) y del 66 % al 98 % (ácido salicílico). El ácido salicílico se detecta en líquidos corporales y líquido sinovial tras la administración de ácido acetilsalicílico. El ácido salicílico atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna.

### Atorvastatina

#### *Absorción:*

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

#### *Distribución:*

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

#### *Biotransformación:*

Atorvastatina es metabolizada por el citocromo P450 3A4 del citocromo P450 a derivados ortohidroxilados y parahidroxilados y diversos productos de betaoxidación. Además de por otras vías, estos productos continúan metabolizándose por glucuronidación. *In vitro*, la inhibición de la HMG-CoA reductasa por los metabolitos ortohidroxilados y parahidroxilados es equivalente a la de atorvastatina. Aproximadamente el 70 % de la actividad inhibidora circulante para la HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos.

#### *Eliminación:*

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

#### *Poblaciones especiales:*

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

Población pediátrica: En un estudio abierto, de 8 semanas de duración, pacientes pediátricos (6 a 17 años) en estadio 1 de Tanner (N = 15) y estadio  $\geq 2$  de Tanner (N=24), con hipercolesterolemia familiar heterocigótica y C-LDL basal  $\geq 4$  mmol/l, fueron tratados con comprimidos masticables de 5 o 10 mg o con comprimidos recubiertos de 10 o 20 mg, respectivamente, de atorvastatina una vez al día. El peso corporal fue la única covariable significativa en el modelo de FC poblacional de atorvastatina. El aclaramiento aparente de atorvastatina oral en los pacientes pediátricos parece ser similar al de los adultos, cuando se procede al escalado alométrico por peso corporal. Se observaron disminuciones equiparables de C-LDL y CT en todo el rango de exposiciones a atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina.

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

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

Insuficiencia hepática: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos aumentan considerablemente (aproximadamente 16 veces en la  $C_{m\acute{a}x}$  y aproximadamente 11 veces en la AUC) en pacientes con hepatopatía crónica por alcoholismo (Child-Pugh clase B).

Polimorfismo del SLOC1B1: La captación hepática de todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida atorvastatina, implica la actividad del transportador OATP1B1. En pacientes con polimorfismo del SLOC1B1 existe un riesgo de aumento de la exposición a atorvastatina, que puede llevar a un mayor riesgo de rabdomiólisis (ver sección 4.4). El polimorfismo del gen que codifica el transportador OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) se asocia con una exposición 2,4 veces mayor a atorvastatina (AUC) que la de los individuos sin esta variante genotípica (c.521TT). También es posible que en estos pacientes esté genéticamente alterada la captación hepática de atorvastatina. Se desconocen las posibles consecuencias sobre la eficacia.

#### Ramipril

##### *Absorción:*

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

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

#### *Distribución:*

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

#### *Metabolismo:*

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

#### *Eliminación:*

La excreción de metabolitos es básicamente renal.

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

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

Una única dosis oral de ramipril produjo un nivel indetectable de ramipril y su metabolito en la leche materna. No obstante, se desconoce el efecto de dosis repetidas.

Pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2). La excreción renal de ramiprilato se redujo en pacientes con disfunción renal y el aclaramiento renal de ramiprilato es proporcional al aclaramiento de creatinina, lo que resulta en elevaciones de las concentraciones plasmáticas de ramiprilato, que disminuyen más lentamente que en las personas con función renal normal.

Pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2). En pacientes con disfunción hepática, se retrasó el metabolismo de ramipril a ramiprilato por una disminución de la actividad de las esterasas hepáticas; las concentraciones plasmáticas de ramipril en estos pacientes aumentaron. Sin embargo, las concentraciones máximas de ramiprilato en dichos pacientes no difieren de las observadas en las personas con función hepática normal.

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

No se han realizado estudios de seguridad preclínicos con los principios activos de la combinación.

#### Ácido acetilsalicílico

El perfil de seguridad preclínica del ácido acetilsalicílico está bien documentado. En estudios con animales, no se ha demostrado que los salicilatos causen lesiones orgánicas, excepto en el riñón a dosis altas.

El ácido acetilsalicílico se ha analizado ampliamente *in vitro* e *in vivo* para detectar posibles efectos mutágenos. En su totalidad, los resultados no indican ninguna sospecha de efecto mutágeno. Lo mismo es válido para los estudios en los que se investiga la posibilidad de efectos carcinógenos.

En estudios con animales, se han descrito en varias especies los efectos teratogénos de los salicilatos. Se han descrito alteraciones de la implantación, efectos fetotóxicos y embriotóxicos y deterioro de la capacidad de aprendizaje en la descendencia con exposición prenatal.

#### Atorvastatina

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

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

### *Ramipril*

Se ha demostrado que la administración oral de ramipril carece de toxicidad aguda en roedores y perros. Se han realizado estudios de administración oral crónica en ratas, perros y monos. En las tres especies se han constatado alteraciones de los electrolitos plasmáticos y del hemograma.

Como expresión de la actividad farmacodinámica del ramipril, se ha observado un aumento pronunciado del aparato yuxtaglomerular en perros y monos con dosis diarias de 250 mg/kg/día. Ratas, perros y monos toleraron bien las dosis de 2, 2,5 y 8 mg/kg/día, respectivamente, sin efectos perjudiciales. Se observaron daños renales irreversibles en ratas jóvenes a las que se les administró una dosis única de ramipril.

Los estudios sobre toxicología reproductiva en ratas, conejos y monos no demostraron ninguna propiedad teratógena. En ratas, no afectó a la fertilidad de hembras o machos. La administración de ramipril a ratas hembra durante el periodo fetal y la lactancia indujo lesiones renales irreversibles (dilatación de la pelvis renal) en la descendencia con dosis diarias iguales o superiores a 50 mg/kg de peso corporal.

Los extensos análisis de mutagenicidad realizados con varios ensayos no han demostrado que ramipril tenga características genotóxicas o mutágenas. Los estudios de carcinogenesis a largo plazo en ratones y ratas no demostraron ningún efecto carcinogénico.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### *Núcleo*

Celulosa microcristalina  
Talco  
Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (almidón de patata)  
Lactosa monohidrato  
Almidón pregelatinizado (almidón de maíz)  
Carbonato de calcio  
Hidroxipropilcelulosa  
Polisorbato 80  
Crospovidona (tipo A)  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio  
Hipromelosa  
Fumarato de estearilo y sodio

#### *Recubrimiento*

Poli(alcohol vinílico)  
Dióxido de titanio (E171)  
Talco  
Lecitina (soja)  
Goma de xantano  
Hipromelosa  
Citrato de trietilo  
Povidona

Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro negro (E172)

*Cubierta de la cápsula*

Gelatina  
Dióxido de titanio  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Goma laca  
Etanol (trazas)  
Óxido de hierro negro  
Propilenglicol (trazas)  
Hidróxido de amonio (trazas)

*Núcleo*

Celulosa microcristalina  
Talco  
Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (almidón de patata)  
Lactosa monohidrato  
Almidón pregelatinizado (almidón de maíz)  
Carbonato de calcio  
Hidroxipropilcelulosa  
Polisorbato 80  
Crospovidona (tipo A)  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio  
Hipromelosa  
Fumarato de estearilo y sodio

*Recubrimiento*

Poli(alcohol vinílico)  
Dióxido de titanio (E171)  
Talco  
Lecitina (soja)  
Goma de xantano  
Hipromelosa  
Citrate de trietilo  
Povidona  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro negro (E172)

*Cubierta de la cápsula*

Gelatina  
Dióxido de titanio  
Óxido de hierro negro  
Óxido de hierro rojo  
Goma laca  
Etanol (trazas)  
Óxido de hierro negro  
Propilenglicol (trazas)  
Hidróxido de amonio (trazas)

*Núcleo*

Celulosa microcristalina  
Talco  
Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (almidón de patata)  
Lactosa monohidrato

Almidón pregelatinizado (almidón de maíz)

Carbonato de calcio

Hidroxipropilcelulosa

Polisorbato 80

Crospovidona (tipo A)

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Hipromelosa

Fumarato de estearilo y sodio

#### *Recubrimiento*

Poli(alcohol vinílico)

Dióxido de titanio (E171)

Talco

Lecitina (soja)

Goma de xantano

Hipromelosa

Citrato de trietilo

Povidona

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro negro (E172)

#### *Cubierta de la cápsula*

Gelatina

Dióxido de titanio

Óxido de hierro negro

Goma laca

Etanol (trazas)

Óxido de hierro negro

Propilenglicol (trazas)

Hidróxido de amonio (trazas)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

2 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Blister (OPA/Aluminio/PVC/Aluminio): 7, 14, 28, 56 o 98 cápsulas duras acondicionadas en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna en especial.



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

New Line Pharma, S.L  
Vía Augusta n. 59,  
08006-Barcelona  
España

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

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

Mayo 2016

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

Mayo 2016