

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rosuvastatina/Amlodipino Teva 10 mg / 5 mg cápsulas duras
Rosuvastatina/Amlodipino Teva 10 mg / 10 mg cápsulas duras
Rosuvastatina/Amlodipino Teva 20 mg / 5 mg cápsulas duras
Rosuvastatina/Amlodipino Teva 20 mg / 10 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rosuvastatina/Amlodipino Teva 10 mg / 5 mg: Cada cápsula dura contiene 10 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).
Rosuvastatina/Amlodipino Teva 10 mg / 10 mg: Cada cápsula dura contiene 10 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).
Rosuvastatina/Amlodipino Teva 20 mg / 5 mg: Cada cápsula dura contiene 20 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).
Rosuvastatina/Amlodipino Teva 20 mg / 10 mg: Cada cápsula dura contiene 20 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Rosuvastatina/Amlodipino Teva 10 mg / 5 mg: cápsula de gelatina dura de tamaño 1. Cuerpo opaco blanco con “Aml 5 mg” impreso en tinta roja y tapa opaca blanca con “Rsv 10 mg” impreso en tinta verde.
Rosuvastatina/Amlodipino Teva 10 mg / 10 mg: cápsula de gelatina dura de tamaño 00. Cuerpo opaco blanco con “Aml 10 mg” impreso en tinta roja y tapa opaca blanca con “Rsv 10 mg” impreso en tinta verde.
Rosuvastatina/Amlodipino Teva 20 mg / 5 mg: cápsula de gelatina dura de tamaño 00. Cuerpo opaco blanco con “Aml 5 mg” impreso en tinta roja y tapa opaca blanca con “Rsv 20 mg” impreso en tinta verde.
Rosuvastatina/Amlodipino Teva 20 mg / 10 mg: cápsula de gelatina dura de tamaño 00. Cuerpo opaco blanco con “Aml 10 mg” impreso en tinta roja y tapa opaca blanca con “Rsv 20 mg” impreso en tinta verde.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Rosuvastatina/Amlodipino Teva está indicado como tratamiento de sustitución para aquellos pacientes que están adecuadamente controlados con rosuvastatina y amlodipino administrados de forma concomitante, a la misma dosis que en la combinación. Este medicamento está indicado para el tratamiento de la hipertensión en pacientes adultos que se estiman que tienen un alto riesgo de un primer evento cardiovascular (para prevenir eventos cardiovasculares mayores) como complemento de corrección de otros factores de riesgo o con uno de los siguientes factores coincidentes:

- Hipercolesterolemia primaria (incluyendo hipercolesterolemia familiar (variante heterocigótica) dislipidemia mixta (tipo IIb) como adjunto a la dieta cuando la respuesta a la dieta y otro tratamiento no farmacológico (p. ej. ejercicio, reducción de peso) es inadecuada.
- Hipercolesterolemia homocigótica familiar como adjunto a la dieta y otro tratamiento que disminuye los lípidos (p. ej. aféresis LDL) o si tales tratamientos no son apropiados.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Antes de iniciar el tratamiento, se debe poner al paciente en una dieta estándar para bajar el colesterol que debería continuar durante el tratamiento.

La dosis recomendada de Rosuvastatina/Amlodipino Teva es una cápsula por día.

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

Antes de cambiar a Rosuvastatina/Amlodipino Teva los pacientes deben ser controlados con dosis estables de los componentes individuales tomados al mismo tiempo. La dosis de Rosuvastatina/Amlodipino Teva debe basarse en las dosis de los componentes individuales de la combinación en el momento del cambio.

Si se requiere el cambio de posología para cualquiera de las sustancias activas de la combinación fija debido a algún motivo (por ejemplo, enfermedad relacionada recientemente diagnosticada, cambio de la condición del paciente o debido a la interacción farmacológica), los componentes individuales deben usarse nuevamente para determinar la posología.

En pacientes hipertensivos, se puede usar amlodipino en combinación con diuréticos tiazídicos, alfa-bloqueantes, beta-bloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

No se necesita un ajuste de la dosis de amlodipino en la administración concomitante con diuréticos tiazídicos, beta-bloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

El uso de Rosuvastatina/Amlodipino Teva en pacientes con insuficiencia renal grave está contraindicado para todas las dosis. (Ver sección 4.3 y sección 5.2).

Amlodipino no es dializable. Amlodipino se debe administrar con especial precaución en pacientes sometidos a diálisis (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

Rosuvastatina/Amlodipino Teva está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3).

Para amlodipino: No se han establecido recomendaciones de dosificación de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. La farmacocinética de amlodipino no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Para rosuvastatina: No hubo un aumento en la exposición sistémica a la rosuvastatina en pacientes con Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, se ha observado un aumento de la exposición sistémica en pacientes con Child-Pugh de 8 y 9 (ver sección 5.2). En estos pacientes se debe considerar una evaluación de la función renal (ver sección 4.4). No hay experiencia en pacientes con puntuaciones de Child-Pugh por encima de 9.

Raza

Se ha observado un aumento de la exposición sistémica a rosuvastatina en sujetos asiáticos (ver sección 4.4 y 5.2).

Polimorfismos genéticos

Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden provocar una exposición aumentada a la rosuvastatina (ver sección 5.2). En los pacientes que se sabe que presentan estos tipos específicos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor de rosuvastatina.

Tratamiento concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ejemplo, OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluida la rabdomiólisis) aumenta cuando se administra rosuvastatina concomitantemente con ciertos medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina y ciertos inhibidores de la proteasa, incluidas combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir, y / o tipranavir; ver secciones 4.4 y 4.5). Siempre que sea posible, se deben considerar medicamentos alternativos y, si es necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con rosuvastatina. En las situaciones donde la administración conjunta de estos medicamentos con rosuvastatina es inevitable, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concurrente y los ajustes de dosis de rosuvastatina (ver sección 4.5).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rosuvastatina / amlodipino en niños y adolescentes menores de 18 años. No se recomienda el uso de rosuvastatina / amlodipino en pacientes menores de 18 años.

Forma de administración

Rosuvastatina/Amlodipino Teva puede tomarse en cualquier momento del día y debe tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas deben tragarse con abundante líquido y no deben masticarse.

4.3. Contraindicaciones

Vinculadas al componente rosuvastatina:

- Enfermedad hepática activa que incluye elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas y cualquier elevación de las transaminasas séricas que exceda 3 veces el límite superior de la normalidad (ULN).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml / min).
- Miopatía
- Tratamiento concomitante de ciclosporina.
- Embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilizan las medidas anticonceptivas adecuadas.
- Hipersensibilidad a rosuvastatina.

Vinculadas al componente amlodipino:

- Hipotensión severa
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, estenosis aórtica de alto grado).
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable después de infarto agudo de miocardio.
- Hipersensibilidad a amlodipino y a derivados de las dihidropiridinas

Vinculadas a Rosuvastatina/Amlodipino Teva

- Hipersensibilidad a alguno de los excipientes enumerados en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Vinculadas al componente rosuvastatina

Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante pruebas con tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis más altas de rosuvastatina, en particular 40 mg, en los que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa

de enfermedad renal aguda o progresiva (ver sección 4.8). La frecuencia de notificación de acontecimientos renales graves es mayor con la dosis de 40 mg.

Efectos del músculo esquelético

En pacientes tratados con rosuvastatina se han notificado efectos sobre el músculo esquelético, p. ej. mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis con todas las dosis y, especialmente con dosis > 20 mg. Se han notificado casos muy raros de rabdomiólisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede excluir una interacción farmacodinámica (ver sección 4.5) y se debe tener precaución con su uso combinado.

Medida de creatina quinasa

La creatina quinasa (CK) no debe medirse después de un ejercicio extenuante o en presencia de una posible causa alternativa de aumento de la CK que pueda influir en la interpretación del resultado. Si los valores de CK están significativamente elevados al inicio del estudio (> 5xULN), se debe realizar de nuevo una prueba al cabo de 5 a 7 días para confirmar los resultados. Si la nueva prueba confirma los valores iniciales de CK > 5xULN, no se deberá iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento

Este medicamento, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, debe prescribirse con precaución en pacientes con factores de predisposición para miopatía / rabdomiólisis debido al componente rosuvastatina. Tales factores incluyen:

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Historial de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- Abuso de alcohol
- Edad > 70 años
- Situaciones en las que puede producirse un aumento de los niveles plasmáticos (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.2)
- Uso concomitante de fibratos.

En dichos pacientes el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5xLSN) no se deberá iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento

Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Los niveles de CK deben medirse en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados (> 5xULN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son <5x ULN), debe interrumpirse el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el re-establecimiento del tratamiento con rosuvastatina o un inhibidor alternativo de la HMG-CoA reductasa a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada. Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. El MNIM se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina quinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

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

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos músculo esqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibrílico, incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra concomitantemente con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de rosuvastatina / amlodipino y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles de lípidos por el uso combinado de este medicamento con fibratos o niacina debe sopesarse cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. (Ver sección 4.5 y sección 4.8.)

Este medicamento no debe administrarse conjuntamente con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que se considere esencial el uso de ácido fusídico, el tratamiento con la estatina debe suspenderse durante la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que estaban recibiendo ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). Debe advertirse al paciente que solicite ayuda médica inmediatamente si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad. El tratamiento con la estatina puede ser reintroducido siete días después de la toma de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales en las que se requiere la administración sistémica de ácido fusídico de manera prolongada, por ejemplo, en el tratamiento de infecciones graves, únicamente debe considerarse la necesidad de la coadministración de rosuvastatina/amlodipino y ácido fusídico caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Este medicamento no debe emplearse en pacientes con trastornos agudos graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (p. ej., sepsis, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos graves; o convulsiones no controladas).

Efectos hepáticos

Al igual que con otros inhibidores de la reductasa HMG-CoA, este medicamento debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y / o presenten un historial de enfermedad hepática.

Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y 3 meses después del inicio del tratamiento con rosuvastatina. Este medicamento debe suspenderse o la dosis de rosuvastatina debe reducirse si el nivel de transaminasas séricas es mayor de 3 veces el LSN.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe tratarse antes de iniciar el tratamiento con este medicamento.

Raza

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento en la exposición a rosuvastatina en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos (ver sección 4.2, sección 4.3 y sección 5.2).

Inhibidores de la proteasa

Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso de rosuvastatina en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar las dosis de rosuvastatina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con inhibidores de la proteasa a menos que se ajuste la dosis de rosuvastatina (ver secciones 4.2 y 4.5).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo (ver sección 4.8). Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado una enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Diabetes mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual un cuidado convencional de la diabetes es apropiado. Sin embargo, este riesgo está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y, por lo tanto, no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol / l, IMC > 30 kg / m², triglicéridos elevados, hipertensión) deben ser controlados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo con las pautas nacionales.

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

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con rosuvastatina, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos y síntomas que sugieran esta reacción, se debe suspender el tratamiento con rosuvastatina/amlodipino inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o DRESS con el uso de rosuvastatina/amlodipino el tratamiento con rosuvastatina/amlodipino no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento.

Vinculadas al componente amlodipino

Crisis hipertensiva

La seguridad y eficacia de amlodipino en crisis hipertensiva no ha sido establecida.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

Se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia cardíaca debido al componente amlodipino. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clases III y IV de la NYHA) la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo placebo (ver sección 5.1). Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipino, se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Pacientes con insuficiencia hepática

La semivida de amlodipino se prolonga y los valores de AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática. No se han establecido recomendaciones de dosificación. Por tanto, el tratamiento con amlodipino debe iniciarse con la menor dosis del rango de dosificación y se debe administrar con precaución tanto en el tratamiento inicial como al aumentar la dosis. Puede ser necesario un ajuste lento de la dosis y un cuidadoso seguimiento en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal

En estos pacientes, amlodipino puede usarse a dosis normales. Las variaciones de las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de afectación renal. Amlodipino no es dializable.

Debido al principio activo rosuvastatina, está contraindicado el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal grave para todas las dosis (ver sección 4.3 y sección 5.2)

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, los aumentos de dosis se deben realizar con precaución (ver secciones 4.2 y 5.2)

Vinculadas a Rosuvastatina/Amlodipino Teva

Sodio

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vinculado al componente rosuvastatina

Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la rosuvastatina

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

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

Inhibidores de la proteasa: aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina (ver Tabla 1). Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir / 100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de rosuvastatina de aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el AUC y C_{max}. Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a rosuvastatina (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5 Tabla 1).

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: la administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la C_{max} y el AUC de rosuvastatina (ver sección 4.4).

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica, no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. Gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis reductoras de lípidos (mayores o igual a 1 g / día) de niacina (ácido nicotínico) aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos.

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

Antiácidos: la administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio, originó una disminución de la concentración plasmática de la

rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

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

Enzimas del citocromo P450: Los resultados de los estudios in vitro e in vivo muestran que la rosuvastatina no es un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas.

Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente relevantes entre rosuvastatina y fluconazol (un inhibidor de CYP2C9 y CYP3A4) o ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

Ticagrelor: Ticagrelor podría afectar a la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. Aunque no se conoce el mecanismo exacto, en algunos casos, el uso concomitante de ticagrelor y rosuvastatina condujo a una disminución de la función renal, incremento de los niveles de CPK y rabiomiolisis.

Interacciones que precisan ajustes posológicos de rosuvastatina (ver también la Tabla 1): Cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a rosuvastatina, debe ajustarse las dosis de rosuvastatina. La dosis máxima diaria de rosuvastatina se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en combinación de atazanavir / ritonavir (aumento de 3,1 veces).

Tabla 1. Efecto de los medicamentos administrados de forma conjunta en relación con la exposición a la rosuvastatina (AUC; en orden de magnitud descendente) en los ensayos clínicos publicados

| Posología del medicamento con el que interacciona | Posología de la rosuvastatina | Variación del AUC de rosuvastatina* |
|---|-------------------------------|-------------------------------------|
| Ciclosporina, de 75 mg a 200 mg 2 veces al día, 6 meses | 10 mg 1 vez al día, 10 días | ↑ 7,1 veces |
| Regorafenib 160 mg, 1 vez al día, 14 días | 5 mg, dosis única | ↑3,8-veces |
| Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 día | 10 mg, dosis única | ↑ 3,1veces |
| Simeprevir 150 mg, 1 vez al día | 10 mg, dosis única | ↑2,8-veces |
| Velpatasvir 100 mg, 1 vez al día | 10 mg, dosis única | ↑2,7-veces |
| Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg una vez al día/ dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días | 5 mg, dosis única | ↑2,6-veces |
| Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg una vez al día, 11 días | 10 mg, dosis única | ↑2,3-veces |
| Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días | 5 mg dosis única, 7 días | ↑2,2-veces |
| Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 17 días | 20 mg 1 vez al día, 7 días | ↑ 2,1veces |
| Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas | 20 mg, dosis única | ↑ 2 veces |
| Gemfibrozilo 600 mg 2 veces al día, 7 días | 80 mg, dosis única | ↑ 1,9 veces |

Tabla 1. Efecto de los medicamentos administrados de forma conjunta en relación con la exposición a la rosuvastatina (AUC; en orden de magnitud descendente) en los ensayos clínicos publicados

| Posología del medicamento con el que interacciona | Posología de la rosuvastatina | Variación del AUC de rosuvastatina* |
|--|-------------------------------|-------------------------------------|
| Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días | 10 mg, dosis única | ↑ 1,6 veces |
| Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días | 10 mg 1 vez al día, 7 días | ↑ 1,5 veces |
| Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 veces al día, 11 días | 10 mg, dosis única | ↑ 1,4 veces |
| Dronedarona 400 mg 2 veces al día | No disponible | ↑ 1,4 veces |
| Itraconazol 200 mg 1 vez al día, 5 días | 10 mg, dosis única | ↑ 1,4 veces** |
| Ezetimiba 10 mg 1 vez al día, 14 días | 10 mg, 1 vez al día, 14 días | ↑ 1,2 veces** |
| Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 8 días | 10 mg, dosis única | ↔ |
| Aleglitazar 0,3 mg, 7 días | 40 mg, 7 días | ↔ |
| Silimarina 140 mg 3 veces al día, 5 días | 10 mg, dosis única | ↔ |
| Fenofibrato 67 mg 3 veces al día, 7 días | 10 mg, 7 días | ↔ |
| Rifampicina 450 mg 1 vez al día, 7 días | 20 mg, dosis única | ↔ |
| Ketoconazol 200 mg 2 veces al día, 7 días | 80 mg, dosis única | ↔ |
| Fluconazol 200 mg 1 vez al día, 11 días | 80 mg, dosis única | ↔ |
| Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días | 80 mg, dosis única | ↓ 20% |
| Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días | 20 mg, dosis única | ↓ 47% |

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

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

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

Efecto de la rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente

Antagonistas de la vitamina K: al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con antagonistas de la vitamina K (p. ej., warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Índice Normalizado Internacional (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.

Anticonceptivos orales / terapia hormonal sustitutiva (THS): el uso concomitante de rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de rosuvastatina y THS y, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada.

Otros medicamentos

Digoxina: de acuerdo a los resultados de estudios específicos de interacción, no se esperan interacciones importantes con la digoxina.

Ácido fusídico: no se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. El riesgo de miopatía, incluyendo rhabdomiólisis, puede verse incrementado por la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (si es farmacodinámico, farmacocinético, o ambos) es desconocido. Se han notificado casos de rhabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es inevitable, deberá suspenderse el tratamiento con rosuvastatina mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Ver también sección 4.4.

Vinculado al componente amlodipino

Efecto de la coadministración de medicamentos con amlodipino

Inhibidores de CYP3A4: El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos) macrólidos como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) pueden dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino lo que resulta en un aumento del riesgo de hipotensión. La traducción clínica de estas variaciones de la PK puede ser más pronunciada en los pacientes de edad avanzada. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Inductores de CYP3A4: Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan]).

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto antihipertensivo.

Dantroleno (infusión): En animales, se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos

El efecto hipotensor de amlodipino se adiciona al efecto hipotensor de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

Tacrolimus: Existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimus cuando este se administra de forma conjunta con amlodipino pero el mecanismo farmacocinético de dicha interacción no se conoce en su totalidad. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino a un paciente tratado con tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y un ajuste de la dosis de tacrolimus cuando proceda.

Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR): Los inhibidores de mTOR como, sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos del CYP3A. El amlodipino es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, el amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.

Ciclosporina: No se han realizado estudios de interacción farmacológica entre ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos ni en otras poblaciones con la excepción de pacientes sometidos a trasplante renal, donde se observaron aumentos variables de las concentraciones de ciclosporina (media 0% - 40%). Deberá considerarse el seguimiento de los niveles de ciclosporina en pacientes sometidos a trasplante renal en tratamiento con amlodipino y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

Simvastatina: La co-administración de múltiples dosis de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina, produjo un aumento del 77% en la exposición de simvastatina en comparación con simvastatina sola. La dosis límite de simvastatina en pacientes en tratamiento con amlodipino es 20 mg diarios

En estudios clínicos de interacción, amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina, warfarina o ciclosporina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Rosuvastatina/ amlodipino está contraindicado en el embarazo y la lactancia. (Ver sección 4.3)

Embarazo

Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas apropiadas.

Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de inhibición de la HMG-CoA reductasa sobrepasa las ventajas del tratamiento durante el embarazo. No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo en la especie humana. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de toxicidad reproductiva de rosuvastatina, mientras que la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas de amlodipino (ver sección 5.3). Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento de este medicamento, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente.

Lactancia

Rosuvastatina/ Amlodipino está contraindicado durante la lactancia.

Rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No hay datos con respecto a la excreción en la leche en humanos. (Ver sección 4.3).

Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 a 7%, con un máximo del 15%. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes.

Fertilidad

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento puede tener influencia de menor o moderada en la capacidad de conducir y usar máquinas.

No se han realizado estudios para determinar el efecto de rosuvastatina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, según sus propiedades farmacodinámicas, es poco probable que la rosuvastatina afecte esta capacidad. Al conducir vehículos o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que pueden producirse mareos durante el tratamiento.

Amlodipino puede tener un efecto leve o moderado sobre la capacidad del paciente para conducir vehículos y utilizar máquinas. Si el paciente que recibe amlodipino presenta mareos, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, éstos podrían afectar su capacidad de reacción. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

Vinculadas al componente rosuvastatina

Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente leves y transitorias. En ensayos clínicos controlados, menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina fueron retirados debido a reacciones adversas.

Vinculadas al componente amlodipino

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas durante el tratamiento con amlodipino son somnolencia, mareos, dolor de cabeza, palpitaciones, sofocos, dolor abdominal, náuseas, hinchazón de los tobillos, edema y fatiga.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se observaron o notificaron durante el tratamiento con rosuvastatina o amlodipino. Las frecuencias se definen como:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $<1/100$)
- Raras ($\geq 1 / 10.000$ a $<1 / 1.000$)
- Muy raras ($<1 / 10.000$)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 2: Reacciones adversas basadas en datos de estudios clínicos y experiencia post-comercialización.

| MedDRA Clase órgano sistema | Reacciones adversas | Frecuencia | |
|---|--|------------------------|-----------------|
| | | Rosuvastatina | Amlodipino |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Leucopenia, trombocitopenia | - | Muy raras |
| | Trombocitopenia | Rara | - |
| Trastornos del sistema inmunológico | Reacciones alérgicas | - | Muy raras |
| | Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema | Raras | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Hiper glucemia | - | Muy rara |
| Trastornos endocrinos | Diabetes mellitus ¹ | Frecuente | |
| Trastornos psiquiátricos | Depresión | Frecuencia no conocida | Poco frecuente |
| | Cambios de humor (incluyendo ansiedad), insomnio | - | Poco frecuentes |
| | Confusión | - | Rara |
| Trastornos del sistema nervioso | Mareos, dolor de cabeza (especialmente al comienzo del tratamiento con amlodipino) | Frecuentes | Frecuentes |
| | Somnolencia | - | Frecuente |
| | Temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesia | - | Poco frecuente |
| | Hipertonía | - | Muy rara |

| | | | |
|---|---|------------------------|-----------------|
| | Neuropatía periférica | Frecuencia no conocida | Muy rara |
| | Polineuropatía, pérdida de memoria | Muy raras | |
| | Trastornos del sueño (incluyendo insomnio, pesadillas) Miastenia grave | Frecuencia no conocida | |
| Trastornos oculares | Trastornos visuales (incluyendo diplopía) | - | Frecuentes |
| | Miastenia ocular | Frecuencia no conocida | |
| Trastornos del oído y del laberinto | Tinnitus | - | Poco frecuente |
| Trastornos cardíacos | Palpitaciones | - | Frecuentes |
| | Arritmia, (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación atrial) | - | Poco frecuentes |
| | Infarto de miocardio | - | Muy rara |
| Trastornos vasculares | Enrojecimiento | - | Frecuente |
| | Hipotensión | - | Poco frecuente |
| | Vasculitis | - | Muy rara |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disnea | Frecuencia no conocida | Frecuente |
| | Rinitis | - | Poco frecuente |
| | Tos | Frecuencia no conocida | Poco frecuente |
| Trastornos gastrointestinales | Hábitos intestinales alterados (incluyendo estreñimiento) | - | Frecuente |
| | Vómitos | - | Poco frecuentes |
| | Dolor abdominal | Frecuente | Frecuente |
| | Nausea | Frecuente | Frecuente |
| | Dispepsia | - | Frecuente |
| | Boca seca | - | Poco frecuente |
| | Gastritis, hiperplasia gingival | - | Muy raras |
| | Estreñimiento | Frecuente | - |
| | Pancreatitis | Rara | Muy rara |
| Diarrea | Frecuencia no conocida | - | |
| Trastornos hepatobiliares | Hepatitis | Muy rara | Muy rara |
| | Ictericia | Muy rara | Muy rara |
| | Aumento de las transaminasas hepáticas, aumento de enzimas hepáticas ² | Raras | Muy raras |
| Trastornos de la piel y | Alopecia | - | Poco frecuente |

| | | | |
|---|--|------------------------|------------------------|
| del tejido subcutáneo | Púrpura, decoloración de la piel, hiperhidrosis, exantema | - | Poco frecuente |
| | Angioedema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, edema de Quincke, fotosensibilidad | - | Muy raras |
| | Erupción, prurito, urticaria | Poco frecuentes | Poco frecuentes |
| | Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) | Frecuencia no conocida | |
| | Síndrome de Stevens-Johnson | Frecuencia no conocida | Muy rara |
| | Necrólisis epidérmica tóxica | - | Frecuencia no conocida |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Hinchazón de tobillos | - | Frecuente |
| | Dolor de espalda | - | Poco frecuente |
| | Calambres musculares | - | Frecuentes |
| | Mialgia | Frecuente | Poco frecuente |
| | Miopatía (incluyendo miositis) | Rara | |
| | Rabdomiólisis | Rara | |
| | Artralgia | Muy rara | Poco frecuente |
| | Miopatía necrotizante inmuno-mediada | Frecuencia no conocida | - |
| | Trastornos tendinosos, a veces complicados por ruptura | Frecuencia no conocida | - |
| | Síndrome similar al lupus | Rara | - |
| | Rotura muscular | Rara | - |
| Trastornos renales y urinarios | Trastornos de la micción, nicturia, aumento de la -frecuencia urinaria | - | Poco frecuente |
| | Hematuria | Muy rara | - |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Impotencia | - | Poco frecuente |
| | Ginecomastia | Muy rara | - |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia | Frecuente | Frecuente |
| | Fatiga | - | Poco frecuente |
| | Edema | Frecuencia no conocida | Muy frecuente |
| | Dolor en el pecho, dolor, malestar | - | Poco frecuente |
| Investigaciones | Aumento de peso, pérdida de peso | - | Poco frecuente |

¹ La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol / l, IMC > 30 kg / m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión).

² En su mayoría coincidiendo con colestasis.

Se han notificado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal con amlodipino.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a depender de la dosis.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Efectos renales: Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en <1% de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg, y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un pequeño incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece espontáneamente al continuar con el tratamiento. La revisión de los datos de los ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización hasta la fecha no ha identificado una asociación causal entre proteinuria y enfermedad renal aguda o progresiva.

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

Efectos del músculo esquelético: se han notificado efectos sobre el músculo esquelético, por ejemplo casos de mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, raramente, rabdomiólisis con o sin fallo renal agudo en pacientes tratados con rosuvastatina con todas las dosis y en particular con dosis superiores a 20 mg.

Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados (> 5xULN), se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).

Efectos hepáticos: Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado un incremento dosis-dependiente de las transaminasas en un reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

Se han informado los siguientes eventos adversos con algunas estatinas:

- Disfunción sexual
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con terapia a largo plazo (ver sección 4.4)

La frecuencia de notificaciones de rabdomiólisis, eventos renales graves y eventos hepáticos graves (que consisten principalmente en un aumento de las transaminasas hepáticas) es mayor con la dosis de 40 mg.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Síntomas

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

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

Tratamiento

Si se produce una sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con este medicamento y se debe proporcionar tratamiento de soporte y sintomático. Deben monitorizarse la función hepática y los niveles de CK.

La hipotensión clínicamente importante, debida a de una sobredosis de amlodipino, requiere medidas de apoyo cardiovascular activas, incluida la monitorización frecuente de las funciones cardíacas y respiratoria, la elevación de las extremidades y el control del volumen circulante y de la excreción de orina.

La administración de medicamentos vasoconstrictores puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato cálcico puede ser de utilidad para revertir los efectos de bloqueo del canal de calcio.

El lavado de estómago puede ser útil en algunos casos. La administración de carbón activado en voluntarios sanos, inmediatamente después o durante las dos horas siguientes a la ingestión de 10 mg de amlodipino, ha demostrado reducir de forma significativa la absorción de amlodipino.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Modificadores de lípidos en combinación con otros fármacos, código ATC: C10BX09.

Mecanismo de acción

Vinculados con el componente rosuvastatina:

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

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

Vinculados al componente amlodipino:

Amlodipino es un inhibidor de la entrada de iones calcio del grupo de las dihidropiridinas (bloqueante de los canales lentos o antagonista del ion calcio) e inhibe el flujo transmembrana de entrada de iones calcio al interior del músculo cardíaco y en el músculo liso vascular.

El mecanismo de acción antihipertensivo de amlodipino se debe a un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular. No se ha determinado totalmente el mecanismo exacto por el que amlodipino alivia la angina, pero amlodipino reduce la carga isquémica total mediante las dos acciones siguientes:

1. Amlodipino dilata las arteriolas periféricas, reduciendo así la resistencia periférica total (post-carga) frente a la que trabaja el corazón. Como la frecuencia cardíaca permanece estable, se reduce el consumo de energía del miocardio, así como las necesidades de aporte de oxígeno del corazón.
2. El mecanismo de acción de amlodipino también probablemente implica la dilatación de las grandes arterias coronarias, así como de las arteriolas coronarias, tanto en las zonas normales, como en las

isquémicas. Esta dilatación aumenta el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo de las arterias coronarias (angina variante o de Prinzmetal).

En pacientes con hipertensión, una administración diaria de amlodipino reduce de forma clínicamente significativa la presión arterial, tanto en posición supina como erecta, a lo largo de 24 horas. Debido a su lento inicio de acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipino.

En pacientes con angina, la administración diaria de amlodipino produce un incremento en el tiempo total de ejercicio, tiempo hasta la aparición de la angina y tiempo hasta que se produce una depresión de 1 mm del segmento ST y disminuye tanto la frecuencia de crisis de angina como el consumo de comprimidos de nitroglicerina.

Amlodipino no se ha relacionado con ningún efecto metabólico adverso ni con alteraciones de los lípidos plasmáticos y es adecuado para su administración a enfermos con asma, diabetes y gota.

Rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol-LDL, colesterol total y triglicéridos e incrementa el colesterol-HDL. También disminuye los valores de ApoB, C-noHDL, C-VLDL, TG-VLDL e incrementa los valores de ApoA1 (ver Tabla 1). Rosuvastatina también disminuye los cocientes de C-LDL/C-HDL, Ctotal/ C-HDL, C-noHDL/C-HDL y ApoB/ApoA1.

Tabla 3 Dosis-respuesta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa y IIb) (porcentaje medio de cambio ajustado por el valor basal)

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

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

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

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

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

En un ensayo abierto de escalada de dosis, se evaluó la respuesta de 42 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica a rosuvastatina 20 y 40 mg. En la población global del estudio, la reducción media de CLDL fue del 22%.

En estudios clínicos realizados con un número limitado de pacientes se ha demostrado que rosuvastatina tiene una eficacia aditiva en la disminución de los triglicéridos cuando se emplea en combinación con

fenofibrato, y en el aumento de los niveles de C-HDL cuando se emplea en combinación con niacina (ver sección 4.4).

En un estudio clínico multicéntrico, doble-ciego, controlado con placebo (METEOR), 984 pacientes entre 45 y 70 años de edad y con bajo riesgo de enfermedad coronaria (definido como riesgo Framingham <10% en 10 años), con un C-LDL medio de 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), pero con aterosclerosis subclínica medida por el grosor de la capa íntima-media carotídea (CIMT: “Carotid Intima Media Thickness”) se aleatorizaron a 40 mg de rosuvastatina una vez al día o placebo durante 2 años. La rosuvastatina disminuyó significativamente la velocidad de progresión del CIMT medido en 12 localizaciones carotídeas en comparación con placebo en -0,0145 mm/año [intervalo de confianza al 95%: -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$]. El cambio desde el valor basal fue de -0,0014 mm/año (-0,12%/año; p no significativa) para rosuvastatina en comparación con el aumento de +0,0131 mm/año (+1,12%/año; $p < 0,0001$) en el grupo placebo. Aún no se ha demostrado ninguna correlación directa entre la disminución del CIMT y la reducción del riesgo de acontecimientos cardiovasculares. La población estudiada en el estudio METEOR presentaba bajo riesgo de enfermedad cardíaca coronaria y no representa la población diana de rosuvastatina 40 mg. La dosis de 40 mg sólo debe ser prescrita en pacientes con hipercolesterolemia grave con elevado riesgo cardiovascular (ver sección 4.2).

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

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

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

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

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Rosuvastatina/Amlodipino Teva en todos los subgrupos de la población pediátrica en la indicación aprobada (consulte la sección 4.2 para obtener información sobre el uso pediátrico).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción, distribución.

Vinculados a Rosuvastatina/amlodipino

La velocidad y el grado de absorción de rosuvastatina/amlodipino es equivalente a la biodisponibilidad de rosuvastatina y amlodipino cuando se administran en comprimidos individuales. En un estudio farmacocinético, la administración simultánea de 10 mg de amlodipino causó un aumento de aproximadamente 1,2 y 1,1 veces en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de rosuvastatina, respectivamente.

Vinculados al componente de rosuvastatina:

Las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 20%. La rosuvastatina es extensamente absorbida por el hígado, principal lugar de síntesis del colesterol y de aclaramiento del C-LDL. El volumen de distribución de rosuvastatina es de aproximadamente 134 litros. La rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 90%, principalmente a la albúmina.

Vinculados al componente amlodipino:

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien, alcanzando concentraciones máximas en sangre a las 6-12 horas de la administración. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre el 64-80%. El volumen de distribución es de aproximadamente 21 l/kg. En los estudios "in vitro" se ha demostrado que aproximadamente el 97,5 % del amlodipino circulante está unido a las proteínas plasmáticas. La biodisponibilidad de amlodipino no se ve afectada por la ingesta de alimentos.

Biotransformación, eliminación.

Vinculados al componente de rosuvastatina:

La rosuvastatina se metaboliza de forma limitada (aproximadamente un 10%). Estudios de metabolismo *in vitro* realizados en hepatocitos humanos indican que la rosuvastatina no es un buen sustrato de metabolismo mediado por el citocromo P450. La principal isoenzima implicada es la CYP2C9, y en menor medida la 2C19, 3A4 y 2D6. Los principales metabolitos identificados son el N-desmetilado y el lactónico. El metabolito N-desmetilado es aproximadamente un 50% menos activo que la rosuvastatina, mientras que el lactónico se considera clínicamente inactivo. Más de un 90% de la actividad de inhibición de la HMG-Co A reductasa circulante se atribuye a la rosuvastatina. Aproximadamente un 90% de la dosis de rosuvastatina se excreta inalterada en las heces (incluyendo el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en orina. Aproximadamente el 5% se excreta inalterado en la orina. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 20 horas. La semivida de eliminación no aumenta al incrementar la dosis. La media geométrica del aclaramiento plasmático es de aproximadamente 50 litros / hora (coeficiente de variación del 21,7%). Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el transportador de membrana OATP-C está implicado en la absorción hepática de la rosuvastatina. Este transportador es importante en la eliminación hepática de rosuvastatina.

Vinculados al componente amlodipino:

La semivida plasmática de eliminación final es de unas 35 - 50 horas, y permite la administración una vez al día. Amlodipino se metaboliza ampliamente en el hígado hasta metabolitos inactivos eliminándose por la orina hasta el 10 % del fármaco inalterado y el 60% de los metabolitos.

Linealidad / no linealidad

La exposición sistémica a la rosuvastatina aumenta en proporción a la dosis. No hay cambios en los parámetros farmacocinéticos después de múltiples dosis diarias.

Poblaciones especiales:

Edad y sexo

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

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en pacientes ancianos y jóvenes. El aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir con el consiguiente aumento de la AUC y la semivida de eliminación en pacientes de edad avanzada. El aumento de la AUC y la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron los esperados para los pacientes del grupo de edad estudiado.

Raza

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

En pacientes con insuficiencia hepática, los datos clínicos disponibles son muy limitados en relación con la administración de amlodipino. En pacientes con insuficiencia hepática el aclaramiento de amlodipino disminuye, lo que origina una mayor semivida y un incremento del AUC de aproximadamente 40-60%.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Vinculados con el componente rosuvastatina

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

supervivencia de las crías observados a dosis tóxicas para la madre, en las que los niveles de exposición sistémica fueron muy superiores a los niveles de exposición terapéutica.

Toxicología reproductiva

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Alteraciones de la fertilidad

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg /día (8 veces * la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m²). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con besilato de amlodipino durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como la disminución de la densidad de espermatozoides y en el número de células espermáticas y de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis

Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m²) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético como cromosómico.

*Basado en un paciente de 50 Kg de peso.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula: almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, celulosa microcristalina tipo 102, crospovidona tipo A, estearil fumarato sódico.

Cubierta de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E171)

Tinta roja: goma laca (E904), propilenglicol (E1520), solución de amoníaco fuerte (E527), óxido de hierro rojo (E172), hidróxido potásico (E525).

Tinta verde: goma laca (E904), dióxido de titanio (E171), carmín indigo, laca de aluminio (E132), óxido de hierro amarillo (E172), solución de amoníaco fuerte (E527), propilenglicol (E1520).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister PA-Aluminio- PVC (laminado) y tapa de papel de aluminio que contiene 10, 28, 30 y 100 cápsulas, en una caja.

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Rosuvastatina/Amlodipino Teva 10 mg / 5 mg cápsulas duras, nº registro: 85327
Rosuvastatina/Amlodipino Teva 10 mg / 10 mg cápsulas duras, nº registro: 85326
Rosuvastatina/Amlodipino Teva 20 mg / 5 mg cápsulas duras, nº registro: 85329
Rosuvastatina/Amlodipino Teva 20 mg / 10 mg cápsulas duras, nº registro: 85328

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

Agosto 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2023