

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Roxuten 10 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película
Roxuten 10 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película
Roxuten 20 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película
Roxuten 20 mg/10 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

10 mg/5 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).
10 mg/10 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 10 mg amlodipino (como amlodipino besilato).
20 mg/5 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 5 mg amlodipino (como amlodipino besilato).
20 mg/10 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película de 10 mg/5 mg contiene 56 mg de lactosa anhidra.
Cada comprimido recubierto con película de 10 mg/10 mg contiene 112 mg de lactosa anhidra.
Cada comprimido recubierto con película de 20 mg/5 mg contiene 112 mg de lactosa anhidra.
Cada comprimido recubierto con película de 20 mg/10 mg contiene 112 mg de lactosa anhidra.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

10 mg/5 mg: comprimido recubierto con película marrón amarillento, redondo, ligeramente biconvexo, con bordes biselados, marcado con 10-5 en una cara del comprimido, con un diámetro de aprox. 8,6 mm.
10 mg/10 mg: comprimido recubierto con película rosa claro, redondo, ligeramente biconvexo, con bordes biselados, marcado con 10-10 en una cara del comprimido, con un diámetro de aprox. 11 mm.
20 mg/5 mg: comprimido recubierto con película ligeramente amarillo, redondo, ligeramente biconvexo, con bordes biselados, marcado con 20-5 en una cara del comprimido, con un diámetro de aprox. 11 mm.
20 mg/10 mg: comprimido recubierto con película blanco, redondo, ligeramente biconvexo, con bordes biselados, marcado con 20-10 en una cara del comprimido con un diámetro de aprox. 11 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Roxuten está indicado como tratamiento de sustitución en aquellos pacientes que están adecuadamente controlados con amlodipino y rosuvastatina administrados de forma concomitante, a la misma dosis que en la combinación para el tratamiento de hipertensión (con o sin enfermedad arterial coronaria estable crónica y/o angina Prinzmetal) en pacientes adultos que presenten alguna de las siguientes condiciones:

- 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.

- Necesidad de prevención de los acontecimientos cardiovasculares importantes en pacientes adultos para los que se estima un alto riesgo de padecer un primer acontecimiento cardiovascular (ve sección 5.1), como tratamiento adjunto para corregir otros factores de riesgo.

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 Roxuten es de un comprimido al día.

La combinación de dosis fijas no es adecuada para el tratamiento inicial.

Antes de cambiar a Roxuten los pacientes deben ser controlados con dosis estables de los monocomponentes tomados al mismo tiempo. La dosis de Roxuten se debe basar 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 los principios activos de la combinación fija debido a cualquier razón (por ejemplo, enfermedades relacionadas con diagnóstico reciente, cambio en la condición del paciente o debido a la interacción del fármaco), los componentes individuales deben ser utilizados de nuevo para determinar la posología.

Pacientes de edad avanzada

En ancianos se recomiendan los regímenes de dosificación normales, pero el aumento de la dosis se debe realizar con precaución (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

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

El uso de Roxuten 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

Roxuten está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3).

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. Amlodipino se debe iniciar con la dosis más baja y se valorará lentamente en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

En sujetos asiáticos se ha observado un aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina (ver sección 4.3, secciones 4.4 y 5.2).

Polimorfismos genéticos

Los tipos específicos de los polimorfismos genéticos se sabe que pueden conducir a una mayor exposición a rosuvastatina (ver sección 5.2). Para los pacientes que se sabe que tienen este tipo de tipos específicos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria baja de rosuvastatina.

Tratamiento concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ejemplo OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluyendo rabdomiólisis) se incrementa cuando la rosuvastatina se administra de forma concomitante con ciertos medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina y ciertos inhibidores de la proteasa, incluyendo combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir, y/o tipranavir, ver secciones 4.4 y 4.5). Siempre que sea posible, se deben tener en cuenta medicamentos alternativos, y de ser necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con rosuvastatina. En situaciones en las que la administración conjunta de estos fármacos con rosuvastatina es inevitable, se debe considerar cuidadosamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes de dosis de rosuvastatina (ver sección 4.5).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Roxuten en niños menores de 18 años. Roxuten no está recomendado para el uso en pacientes menores de 18 años.

Forma de administración

Roxuten comprimidos se debe tomar en cualquier momento del día y se puede tomar con o sin alimentos. Se debe tragar con líquido y no se debe masticar.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos, a derivados dihidropiridínicos* o a alguno de los demás excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones inexplicadas, persistentes de las transaminasas séricas y cualquier elevación de las transaminasas en suero superior a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina <30 ml/min).
- Miopatía.
- Tratamiento concomitante con ciclosporina.
- Embarazo y la lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados.
- Hipotensión severa.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, estenosis aórtica de alto grado).
- Insuficiencia cardiaca hemodinámicamente inestable después de infarto agudo de miocardio.

* Amlodipino es un antagonista de los canales de calcio dihidropiridina

Dosis de 40 mg de rosuvastatina están contraindicados en pacientes con factores de predisposición a la miopatía/rabdomiólisis. Estos factores incluyen:

- insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min),
- hipotiroidismo,
- antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios,
- historia anterior de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato,
- abuso de alcohol,
- situaciones en las que se pueden producir un aumento de los niveles plasmáticos,
- pacientes asiáticos.

- uso concomitante de fibratos.
(ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis más elevadas de rosuvastatina, en particular 40 mg, siendo transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. La proteinuria no ha demostrado ser predictiva de la enfermedad renal aguda o progresiva (ver sección 4.8). La frecuencia de notificación de eventos renales graves en el uso post-comercialización es superior en la dosis de 40 mg.

Efectos músculo esqueléticos

Se han notificado casos de efectos sobre el músculo esquelético, por ejemplo, mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiólisis en pacientes tratados con rosuvastatina con todas las dosis y en particular con dosis superiores a 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.

Medición de creatina quinasa

La creatina quinasa (CK) no se debe medir después del ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa plausible del aumento de CK que puede confundir la interpretación de los resultados. Si los niveles de CK son significativamente elevados al inicio del estudio (> 5 veces el LSN) se debe llevar a cabo una prueba de confirmación dentro de los 5 - 7 días. Si la repetición de la prueba confirma un CK basal > 5 veces el LSN, no se debe iniciar el tratamiento.

Antes del tratamiento

Roxuten, como ocurre con otros productos que contengan inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se debe prescribir con precaución en pacientes con factores de predisposición a la miopatía / rabdomiólisis debido al componente rosuvastatina. Tales factores incluyen:

- insuficiencia renal,
- hipotiroidismo,
- antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios,
- antecedentes de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato,
- abuso de alcohol,
- edad > 70 años,
- situaciones en las que puede ocurrir un aumento en los niveles plasmáticos (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.2),
- uso concomitante de fibratos.

En estos pacientes se debe considerar el riesgo del tratamiento en relación con un posible beneficio y se recomienda el seguimiento clínico. Si los niveles de CK son significativamente elevados al inicio del estudio no se debe iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento

Se debe pedir a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Se deben medir los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados ($> 5 \times \text{LSN}$) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son $\leq 5 \times \text{LSN}$), se debe interrumpir el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces se puede considerar el re-establecimiento del tratamiento con Roxuten o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada.

Se han notificado casos muy raros de miopatía necrotizante inmunitaria (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión

del tratamiento con estatinas. Pueden ser necesarias pruebas neuromusculares y serológicas adicionales. Puede ser requerido el tratamiento con agentes inmunosupresores.

Roxuten no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días tras la interrupción del tratamiento. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

El tratamiento con estatinas podrá ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria la utilización de ácido fusídico sistémico de acción prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de Roxuten y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con Roxuten 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 fíbrico incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Roxuten y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de Roxuten con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato (ver secciones 4.5 y 4.8).

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

Efectos hepáticos

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Roxuten se debe usar con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática. Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y 3 meses después de iniciado el tratamiento con Roxuten. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con Roxuten o reducirse la dosis. La frecuencia de notificaciones de acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en un aumento de las transaminasas séricas) durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg. En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con Roxuten.

Raza

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

Inhibidores de la proteasa

Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso de rosuvastatina en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con 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 registrado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo (ver sección 4.8). Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Diabetes Mellitus

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

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

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. 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.

Uso en 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.

Uso en 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)

Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Relacionado con el componente rosuvastatina

Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la rosuvastatina

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

Ciclosporina: durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos (ver Tabla 1). Rosuvastatina está contraindicada en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina (ver sección 4.3).

La administración concomitante de rosuvastatina y ciclosporina no afectó a los niveles plasmáticos de la ciclosporina.

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

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

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

Antiácidos: la administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio, originó una disminución de la concentración plasmática de la rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

Eritromicina: el uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC(0-t) y una disminución del 30% de la C_{max} de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

Enzimas del citocromo P450: los resultados de los estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que la rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre la rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver también Tabla 1):

Cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis de rosuvastatina. Empezar con una dosis de 5 mg de rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria de rosuvastatina se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin

medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

Tabla 1. Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la exposición a la rosuvastatina (AUC; con objeto de disminuir la magnitud) 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
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	↑ 3,1 veces
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 2,1 veces
Gemfibrozilo 600 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↑ 1,9 veces
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 10 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	↓ 28%
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 de rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa

Efectos de rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente

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

Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración conjunta de Rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de rosuvastatina y THS 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: de acuerdo a los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes con la digoxina.

Ácido fusídico:

El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiolisis, puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética, o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo casos mortales) en pacientes que reciben esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de Roxuten se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico (ver sección 4.4).

Relacionado con el 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 la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) pueden dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la pK puede ser más pronunciada en los ancianos. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Inductores de CYP3A4: No se dispone de información sobre el efecto de inductores de CYP3A4 sobre amlodipino. El uso concomitante de inductores del CYP3A4 (por ejemplo rifampicina, *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan)), pueden producir una reducción en la concentración plasmática de amlodipino. Se debe tener precaución cuando amlodipino se utiliza junto con inductores de CYP3A4.

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 han observado 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.

Ciclosporina: No se han realizado estudios de interacción farmacológica con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos u otras poblaciones, con la excepción de pacientes con trasplante renal, donde se ha observado que la variable a través de la concentración de ciclosporina aumenta (media 0 % 40 %). Se debe considerar para la monitorización de los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal con amlodipino, y reducirse la dosis según sea necesario.

Simvastatina: La administración de amlodipino a dosis múltiples de 10 mg con 80 mg de simvastatina causó un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con simvastatina sola. Limitar la dosis de simvastatina en pacientes tratados con 20 mg de amlodipino al día.

Tacrolimus: Existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimus cuando este se administra de forma conjunta con amlodipino. Para evitar la toxicidad del tacrolimus, la administración de amlodipino a un paciente tratado con tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y un ajuste de la dosis de tacrolimus cuando proceda.

Claritromicina: La claritromicina es un inhibidor de CYP3A4. Existe un mayor riesgo de hipotensión en pacientes que reciben claritromicina junto con amlodipino. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes cuando se administra amlodipino de forma conjunta con claritromicina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Roxuten está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Embarazo

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas.

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

La seguridad de amlodipino en el embarazo humano no ha sido establecida. En estudios con animales, se observó toxicidad reproductiva a dosis altas (ver sección 5.3).

Lactancia

La lactancia materna está contraindicada durante la administración de Roxuten. La rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No hay datos con respecto a la excreción en la leche en los seres humanos. (Ver sección 4.3). No se sabe si amlodipino se excreta en la leche materna.

Fertilidad

Se han notificado cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides en algunos pacientes tratados con antagonistas de los canales de calcio. Los datos clínicos son insuficientes en relación con el posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas, no se encontraron efectos adversos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de rosuvastatina sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, de acuerdo a sus propiedades farmacodinámicas, no es probable que

rosuvastatina afecte esta capacidad. Cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

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 a su capacidad de reacción. Se recomienda precaución, especialmente al inicio del tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

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

Lista tabulada de reacciones adversas

MedDRA Clasificación por órganos y sistema	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Rosuvastatina	Amlodipino
<i>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</i>	Leucocitopenia	-	Muy raras
	Trombocitopenia	Raras	Muy raras
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Reacciones alérgicas	-	Muy raras
	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo angiodema	Raras	-
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>	Hiper glucemia	-	Muy raras
<i>Trastornos endocrinos</i>	Diabetes mellitus ¹	Frecuentes	-
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Trastornos del sueño (insomnio)	-	Poco frecuentes
	Cambios de humor (incluyendo ansiedad)	-	Poco frecuentes
	Confusión	-	Raras
	Depresión	No conocida	Poco frecuentes
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Mareos, dolor de cabeza	Frecuentes	Frecuentes
	Síncope	-	Poco frecuentes
	Somnolencia	-	Frecuentes
	Temblor, disgeusia, hipoestesia, parestesia	-	Poco frecuentes
	Hipertonía	-	Muy raras

	Neuropatía periférica	No conocida	Muy raras
	Síndrome extrapiramidal	-	Desconocida
<i>Trastornos oculares</i>	Trastornos visuales (incluyendo diplopía)	-	Frecuentes
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Tinnitus	-	Poco frecuentes
<i>Trastornos cardiacos</i>	Palpitaciones	-	Frecuentes
	Arritmia, (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación atrial)	-	Poco frecuentes
	Infarto de miocardio	-	Muy raras
<i>Trastornos vasculares</i>	Enrojecimiento	-	Frecuentes
	Hipotensión	-	Poco frecuentes
	Vasculitis	-	Muy raras
<i>Trastornos del sistema respiratorio, torácico y mediastínico</i>	Disnea	No conocida	Frecuentes
	Rinitis	-	Poco frecuentes
	Tos	No conocida	Poco frecuentes
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Vómitos, hábitos intestinales alterados (incluyendo estreñimiento)	-	
	Dolor abdominal	Frecuentes	Frecuentes
	Náusea	Frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	-	Frecuentes
	Boca seca		Frecuentes
	Gastritis, hiperplasia gingival	-	Poco frecuentes
	Estreñimiento	Frecuentes	-
	Pancreatitis	Raras	Muy raras
<i>Trastornos hepato-biliares</i>	Hepatitis	Muy raras	Muy raras
	Ictericia	Muy raras	Muy raras
	Aumento de las transaminasas hepáticas	Raras	Muy raras ²
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Reacciones de hipersensibilidad (erupción, picazón)	-	-
	Alopecia (los betabloqueantes pueden provocar psoriasis o inducir a la	-	Poco frecuentes

	psoriasis como erupción)		
	Púrpura, decoloración de la piel, hiperhidrosis, exantema	-	Poco frecuentes
	Angiodema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, edema de Quincke, fotosensibilidad	-	Muy raras
	Erupción	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Síndrome de Stevens-Johnson	No conocida	Muy raras
<i>Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo</i>	Hinchazón de los tobillos	-	Frecuentes
	Dolor de espalda	-	Poco frecuentes
	Calambres musculares	-	Frecuentes
	Mialgia	Frecuentes	Poco frecuentes
	Miopatía (incluyendo miositis)	Raras	-
	Rabdomiolisis	Raras	-
	Artralgia	Muy raras	Poco frecuentes
	Miopatía necrotizante inmuno mediada	No conocida	
	Problemas del tendón, en ocasiones complicado con ruptura	No conocida	-
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Trastornos de la micción, nicturia, aumento de la - frecuencia urinaria	-	Poco frecuentes
	Hematuria	Muy raras	-
<i>Trastornos del aparato reproductor y de las mamas</i>	Impotencia	-	Poco frecuentes
	Ginecomastia	Muy raras	Poco frecuentes
<i>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración</i>	Astenia	Frecuente	Frecuente
	Fatiga	-	Frecuente
	Edema	No conocida	Muy frecuente
	Dolor de espalda, dolor, malestar	-	Poco frecuente

<i>Investigaciones</i>	Aumento de peso, pérdida de peso		Poco frecuente
------------------------	----------------------------------	--	----------------

¹ La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucosa en sangre en ayunas \geq 5,6 mmol/L, IMC $>$ 30 kg/m², triglicéridos altos, historial de hipertensión)

² En su mayoría coincidiendo con colestasis.

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

Descripción de los efectos adversos seleccionados

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 de forma espontánea al continuar con el tratamiento, y no se ha demostrado que sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.

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

Efectos sobre el músculo esquelético: se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente, rhabdomiolisis con o sin fallo renal agudo con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis de Rosuvastatina y especialmente con dosis superiores a 20 mg.

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

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

Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:

- Disfunción sexual
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo (ver sección 4.4).

La frecuencia de notificaciones de rhabdomiolisis, acontecimientos renales graves y acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en el 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

Rosuvastatina

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis. Si se produce una sobredosis, se debe tratar al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte, según sea necesario. Se deben monitorizar la función hepática y los niveles de CK. No es probable que la hemodiálisis proporcione algún beneficio.

Amlodipino

La experiencia en sobredosis intencionada en humanos es limitada.

Síntomas

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

Tratamiento

La hipotensión clínicamente significativa, debida a sobredosis de amlodipino, requiere medidas de apoyo cardiovascular activas, incluyendo la monitorización frecuente de la función cardiaca y respiratoria, la elevación de las extremidades y el control del volumen circulante y de la diuresis.

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 del bloqueo de los canales de calcio.

El lavado gástrico puede ser útil en algunos casos. En voluntarios sanos, la administración de carbón activado inmediatamente después o durante las 2 horas siguientes a la ingestión de 10 mg de amlodipino, ha demostrado reducir de forma significativa la tasa de absorción.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, otras combinaciones, Código ATC: C10BX09

Rosuvastatina

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

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

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	ApoA1
-------	---	-------	---------	-------	----	---------	------	-------

Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

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).

Amlodipino

Amlodipino es un inhibidor de la entrada de iones calcio del grupo de dihidropiridinas (bloqueante de los canales lentos o antagonista del ión calcio) e impide el paso de los iones de calcio a través de la membrana celular en el músculo cardíaco y en el músculo liso vascular.

El mecanismo de acción antihipertensiva 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 (postcarga), 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 hipertensos, 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, una 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.

Uso en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC)

Se ha evaluado la eficacia de amlodipino en la prevención de eventos clínicos en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) de forma independiente, en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-cego, controlado con placebo en 1.997 pacientes, Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). De estos pacientes, 663 fueron tratados con 5-10 mg de amlodipino, 673 pacientes fueron tratados con 10-20 mg de enalapril y 655 pacientes fueron tratados con placebo, además de la atención estándar con estatinas, betabloqueantes, diuréticos y ácido acetilsalicílico, durante 2 años. Los resultados principales de eficacia se presentan en la Tabla 1. Los resultados indican que el tratamiento con amlodipino se asoció a un menor número de hospitalizaciones por angina de pecho y procedimientos de revascularización en pacientes con EAC.

Resultados	Porcentaje de eventos cardiovasculares N° (%)			Amlopidino vs. Placebo	
	Amlopidino	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (IC del 95%)	Valor de P
Tabla 1. Incidencia de los resultados clínicamente significativos en el CAMELOT					
<u>Variable principal</u>					
Reacciones adversas cardiovasculares	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	,003
<u>Componentes individuales</u>					
Revascularización coronaria	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	,03
Hospitalización por angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	,002
IM no mortal	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	,37
Accidente cerebrovascular- AIT	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	,15
Muerte cardiovascular	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	,27
Hospitalización por Insuficiencia cardíaca congestiva - ICC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	,46
Reanimación tras paro cardíaco	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	,04
Reinicio de la enfermedad vascular periférica	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	,24

Abreviaturas: ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; IC, intervalo de confianza; IM, infarto de miocardio; AIT, ataque isquémico transitorio.

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca

Estudios hemodinámicos y ensayos clínicos controlados basados en pruebas de esfuerzo, en pacientes que padecen insuficiencia cardíaca de las clases II-IV de la NYHA, han demostrado que amlodipino no produce deterioro clínico, determinado por la tolerancia al ejercicio físico, fracción de eyección ventricular izquierda y sintomatología clínica.

Un estudio controlado con placebo (PRAISE) diseñado para evaluar pacientes con insuficiencia cardíaca de tipos III-IV de la NYHA que recibían digoxina, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), ha demostrado que amlodipino no produjo un incremento del riesgo de mortalidad o de morbilidad y mortalidad combinadas en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En un estudio de seguimiento a largo plazo, controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases III y IV de NYHA sin síntomas clínicos o datos objetivos que sugiriesen una enfermedad isquémica subyacente, a dosis estables de inhibidores de la ECA,

digitálicos, y diuréticos, amlodipino no afectó la mortalidad cardiovascular total. En esta misma población, amlodipino se asoció con aumento de notificaciones de edema pulmonar.

Estudio sobre el tratamiento para prevenir ataques al corazón (ALLHAT)

El efecto de amlodipino sobre la morbi-mortalidad cardiovascular se evaluó en el estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego en el que se compararon los nuevos tratamientos: 2,5-10 mg/día de amlodipino (bloqueante de los canales del calcio) o 10-40 mg/día de lisinopril (inhibidor de ECA) como tratamientos de primera línea frente al diurético tiazídico, 12,5-25 mg/día de clortalidona en hipertensión leve a moderada.

Se aleatorizó y se siguió un total de 33.357 pacientes de 55 años o más durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían al menos un factor adicional de riesgo de cardiopatía coronaria, incluyendo: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular previos (> 6 meses antes de la inclusión) u otras enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas documentadas (en total 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), HDL-C <35 mg/dl (11,6%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por electrocardiograma o ecocardiograma (20,9%), tabaquismo (21,9%).

La variable principal era una combinación de enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No hubo diferencia significativa en la variable principal entre el tratamiento a base de amlodipino y la terapia basada en clortalidona: RR 0,98 IC 95% (0,90-1,07) $p = 0,65$. Entre los objetivos secundarios, la incidencia de insuficiencia cardiaca (componente compuesto de variables cardiovasculares combinadas) fue significativamente mayor en el grupo de amlodipino en comparación con el grupo de clortalidona (10,2% frente a 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p < 0,001$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre el tratamiento a base de amlodipino y la terapia basada en la clortalidona. RR 0,96 IC 95% [0,89-1,02], $p = 0,20$.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción, distribución

Rosuvastatina

Las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 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 la rosuvastatina es de aproximadamente 134 l. La rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 90%, principalmente a la albúmina.

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 y el 80%. El volumen de distribución es aproximadamente de 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

Rosuvastatina

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

rosuvastatina se excreta inalterada en las heces (incluyendo el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en orina. Aproximadamente el 5% se excreta inalterado en la orina. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La semivida de eliminación no aumenta al incrementar la dosis. La media geométrica del aclaramiento plasmático es aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,7%). Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el transportador de membrana OATP-C está implicado en la absorción hepática de la rosuvastatina. Este transportador es importante en la eliminación hepática de la rosuvastatina.

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 de forma proporcional a la dosis. No hay cambios en los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis diarias repetidas.

Poblaciones especiales:

Edad y sexo

La edad y el sexo no afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de la rosuvastatina en adultos. Los datos de farmacocinética de rosuvastatina en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica fueron similares a los de los voluntarios adultos.

El tiempo en alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en jóvenes y personas de edad avanzada.

El aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir con el resultado de un incremento del AUC y la semivida de eliminación en pacientes de edad avanzada. Los aumentos en el AUC y la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron los esperados para el grupo de edad de los pacientes estudiados.

Raza

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Se dispone de muy pocos datos clínicos sobre la administración de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática presentan una disminución del

aclaramiento de amlodipino que resulta en una vida media más larga y un aumento del AUC de aproximadamente un 40-60 % .

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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.

Amlodipino

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

Núcleo:

Celulosa microcristalina

Lactosa anhidra

Crospovidona

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Recubrimiento con película para 10 mg/5 mg:

Poli(vinilo) alcohol
Dióxido de titanio (E-171)
Macrogol 3350
Talco
Óxido férrico color amarillo (E-172)

Recubrimiento con película para 10 mg/10 mg:

Poli(vinilo) alcohol
Dióxido de titanio (E-171)
Macrogol 3350
Talco
Óxido férrico color amarillo (E-172)
Óxido férrico color rojo (E-172)

Recubrimiento con película para 20 mg/5 mg:

Poli(vinilo) alcohol
Dióxido de titanio (E-171)
Macrogol 3350
Talco
Óxido férrico color amarillo (E-172)

Recubrimiento con película para 20 mg/10 mg:

Poli(vinilo) alcohol
Dióxido de titanio (E-171)
Macrogol 3350
Talco

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 30 comprimidos recubiertos con película, en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA, D.D., NOVO MESTO, Smarjeska cesta 6,8501, Novo mesto-Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para ser completado nacionalmente]

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

Junio 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2018