

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Roxam 10 mg/5 mg cápsulas duras  
Roxam 10 mg/10 mg cápsulas duras  
Roxam 20 mg/5 mg cápsulas duras  
Roxam 20 mg/10 mg cápsulas duras

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Roxam 10 mg/5 mg: cada cápsula dura contiene 10 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

Roxam 10 mg/10 mg: cada cápsula dura contiene 10 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

Roxam 20 mg/5 mg: cada cápsula dura contiene 20 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

Roxam 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.

Roxam 10 mg/5 mg: cápsulas de gelatina dura de aproximadamente 16-17 mm de longitud, tapa blanca opaca con la impresión verde “Rsv 10 mg” y cuerpo blanco opaco con impresión roja “Aml 5 mg”.

Roxam 10 mg/10 mg: cápsulas de gelatina dura de aproximadamente 20-21 mm de longitud, tapa blanca opaca con la impresión verde “Rsv 10 mg” y cuerpo blanco opaco con impresión roja “Aml 10 mg y una línea”.

Roxam 20 mg/5 mg: cápsulas de gelatina dura de aproximadamente 20-21 mm de longitud, tapa blanca opaca con la impresión verde “Rsv 20 mg y una línea” y cuerpo blanco opaco con impresión roja “Aml 5 mg”.

Roxam 20 mg/10 mg: cápsulas de gelatina dura de aproximadamente 20-21 mm de longitud, tapa blanca opaca con la impresión verde “Rsv 20 mg y una línea” y cuerpo blanco opaco con impresión roja “Aml 10 mg y una línea”.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado como tratamiento de sustitución en aquellos pacientes que están adecuadamente controlados con amlodipino y rosuvastatina administrándose de forma concomitante, a la misma dosis que en la combinación. El medicamento está indicado para el tratamiento de la hipertensión en pacientes adultos que se estima que tienen un alto riesgo de un primer episodio cardiovascular (para la prevención de episodios cardiovasculares mayores) como complemento de la corrección de otros factores de riesgo o con una de las siguientes enfermedades coincidentes:

- hipercolesterolemia primaria (tipo IIa, incluida la hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta (tipo IIb) como complemento de la dieta cuando la respuesta a la dieta y otros tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, ejercicio, reducción de peso) es inadecuada.
- hipercolesterolemia homocigota familiar como complemento de la dieta y otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis LDL) o si tales tratamientos no son apropiados.

## 4.2. Posología y forma de administración

### Posología

Antes del inicio del tratamiento, el paciente debe recibir una dieta estándar para reducir el colesterol que debería continuar durante el tratamiento.

La dosis recomendada de este medicamento es una cápsula al día.

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

Antes de cambiar a este medicamento los pacientes deben ser controlados con dosis estables de los monocomponentes tomados al mismo tiempo. La dosis de este medicamento 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 algún motivo (por ejemplo, enfermedades relacionadas con diagnóstico reciente, cambio de la condición del paciente o debido a la interacción del fármaco), los componentes individuales deben ser utilizados de nuevo para determinar la posología.

En pacientes hipertensos, amlodipino se usa en combinación con un diurético tiazídico, alfa-bloqueantes, beta-bloqueantes, o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

No es necesario ajustar la dosis de amlodipino tras la administración concomitante de diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario un ajuste de dosis.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

**El uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal grave está contraindicado para todas las dosis. (Ver secciones 4.3 y 5.2).**

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

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Este medicamento 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 de 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

En sujetos asiáticos se ha observado un aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina (ver sección 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 estos tipos específicos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor de rosuvastatina.

#### Tratamiento concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (p. ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluida rabdomiólisis) es mayor cuando rosuvastatina se administra de forma concomitante con algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (p.ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa incluyendo combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir, y/o tipranavir; ver las secciones 4.4 y 4.5). Siempre que sea posible, deben considerarse una medicación alternativa, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con rosuvastatina. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con rosuvastatina, se debe analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos 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.

#### Método de administración

Roxam es una cápsula al día para uso por vía oral una vez al día.

Las cápsulas de rosuvastatina/amlodipino se pueden tomar a cualquier hora del día y se pueden tomar con o sin alimentos. Se deben tragar con líquido y no deben masticarse.

### **4.3. Contraindicaciones**

#### Relacionado al componente rosuvastatina:

- Enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- Miopatía.
- En pacientes que reciben una combinación concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5).
- Tratamiento concomitante con ciclosporina.
- Embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.

#### Relacionado al componente amlodipino:

- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p.ej.: estenosis aórtica de alto grado).
- Insuficiencia cardiaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

#### Relacionado con Roxam:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a otros derivados de la dihidropiridina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

#### Relacionado 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 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 es superior con la dosis de 40 mg en la experiencia post-comercialización.

### Pacientes con insuficiencia renal

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

### Efectos músculoesqueléticos

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

Este medicamento, como ocurre con otros medicamentos que contengan inhibidores de la HMGCoA 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 ( $> 5$  veces el LSN) 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 rosuvastatina o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada. Se han notificado casos muy raros de 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.

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

En pocos casos, se ha notificado que las estatinas inducen de nuevo o agravan miastenia gravis o miastenia ocular preexistentes (ver sección 4.8). En caso de agravamiento de los síntomas, debe interrumpirse el tratamiento con Roxam. Se han notificado recurrencias cuando se ha (re)administrado la misma estatina o una estatina diferente.

Este medicamento 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 rabdomiólisis (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 forma prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de rosuvastatina/amlodipino y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

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

#### 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 (ver sección 4.8). 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 este medicamento no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento.

#### Efectos hepáticos

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, rosuvastatina/amlodipino 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 rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal, se deberá interrumpir el tratamiento con rosuvastatina/amlodipino o reducirse la dosis de rosuvastatina.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe tratarse antes de iniciar la terapia con rosuvastatina/amlodipino.

#### Raza

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de la exposición a rosuvastatina 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/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

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

#### Relacionado 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.

##### Insuficiencia hepática

La semivida de amlodipino se prolonga y los valores AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática. No se han establecido recomendaciones para su dosificación. Es posible que se requiera una monitorización cuidadosa en pacientes con insuficiencia hepática grave.

##### 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.

#### Roxam contiene sodio

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

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

#### Relacionado con el componente rosuvastatina

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

**Inhibidores de proteínas transportadoras:** La rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía (ver 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 voluntarios sanos (ver Tabla 1). Rosuvastatina está contraindicado en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina (ver sección 4.3). La administración concomitante no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.

*Inhibidores de la proteasa:* Aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina (ver Tabla 1). Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el AUC y la  $C_{max}$  de rosuvastatina en el estado estacionario. 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 las secciones 4.2, 4.4 y 4.5 y 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 rosuvastatina 10 mg con 10 mg de ezetimiba provocó un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolémicos (Tabla 1). Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre rosuvastatina/amlodipino y ezetimiba (ver sección 4.4).

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

**Eritromicina:** El uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC y una disminución del 30% de la  $C_{max}$  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).

**Ticagrelor:** Ticagrelor puede causar insuficiencia renal y puede afectar la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. En algunos casos, la administración conjunta de ticagrelor y rosuvastatina provocó una disminución de la función renal, un aumento del nivel de CPK y rabdomiólisis. Se recomienda el control de la función renal y la CPK durante el uso concomitante de ticagrelor y rosuvastatina.

**Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver 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. 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).

<b>Tabla 1. Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la exposición a la rosuvastatina (AUC; en orden decreciente de magnitud) en los ensayos clínicos publicados.</b>		
<b>Aumento de 2 veces o más de 2 veces en el AUC de rosuvastatina</b>		
<b>Posología del medicamento con el que interacciona</b>	<b>Posología de la rosuvastatina</b>	<b>Variación del AUC de rosuvastatina*</b>
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) 1 vez al día, durante 15 días	10 mg, dosis única	↑ 7,4 veces
Ciclosporina, de 75 mg a 200 mg 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	↑ 7,1 veces
Darolutamida 600 mg, 2 veces al día, 5 días	5 mg, dosis única	↑ 5,2 veces
Regorafenib 160 mg, 1 vez al día, 14 días	5 mg, dosis única	↑ 3,8 veces
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	↑ 3,1 veces
Simeprevir 150 mg 1 vez al día, 7 días	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 una vez al día, 7 días	↑ 2,2 veces



Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 2,1 veces
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	↑ 2 veces
<b>Aumento de menos de 2 veces en el AUC de rosuvastatina</b>		
<b>Posología del medicamento con el que interacciona</b>	<b>Posología de la rosuvastatina</b>	<b>Variación del AUC de rosuvastatina*</b>
Gemfibrozilo 600 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↑ 1,9 veces
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,6 veces
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	↑ 1,5 veces
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces
Dronedarona 400 mg 2 veces al día	No disponible	↑ 1,4 veces
Itraconazol 200 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces**
Ezetimiba 10 mg 1 vez al día, 14 días	10 mg, 1 vez al día, 14 días	↑ 1,2 veces**
<b>Disminución del AUC de rosuvastatina</b>		
<b>Posología del medicamento con el que interacciona</b>	<b>Posología de la rosuvastatina</b>	<b>Variación del AUC de rosuvastatina*</b>
Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↓ 20%
Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	↓ 47%
Rifampicina 600 mg 1 vez al día, 14 días	10 mg, dosis única	↓ 63%
<p>*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 “↓”.</p> <p>**Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa.</p> <p>AUC = área bajo la curva.</p>		

Los siguientes medicamentos/combinaciones no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la relación AUC de rosuvastatina en la administración concomitante:

Aleglitazar 0,3 mg 7 días; Fenofibrato 67 mg 7 días 3 veces al día; Fluconazol 200 mg 11 días 1 vez al día; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 días 2 veces al día; Ketoconazol 200 mg 7 días 2 veces al día; Silimarina 140 mg 5 días 3 veces al día.

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

**Antagonistas de la vitamina K:** Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la rosuvastatina puede potenciar el efecto anticoagulante de los antagonistas de la vitamina K (p. ej. warfarina u otro anticoagulante cumarínico), dando como resultado un aumento 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 en 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: El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, puede verse incrementado por la administración de forma concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacodinámico, farmacocinético o ambos) aún se desconoce. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con rosuvastatina se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fusídico. **Ver sección 4.4.**

### Relacionado con el componente amlodipino

#### Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino

**Inhibidores del 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) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino, lo que aumenta el riesgo de hipotensión. La traducción clínica de estas variaciones de la pK puede ser más pronunciada en los pacientes de edad avanzada. Por tanto, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de la dosis.

**Inductores del citocromo CYP3A4:** El uso concomitante de inductores del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, hypericum perforatum) puede producir una concentración más baja de amlodipino. Amlodipino debe usarse con precaución 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 hipotensor.

**Dantroleno (perfusión):** 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

**Tacrolimús:** Existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimús 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 del tacrolimús, la administración de amlodipino a un paciente tratado con tacrolimús requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimús y un ajuste de la dosis de tacrolimús cuando proceda.

**Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR):** Los inhibidores de mTOR como, por ejemplo, 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.

**Simvastatina:** La co-administración de dosis múltiples de amlodipino 10 mg con 80 mg de simvastatina causó un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con simvastatina sola. Limite la dosis de simvastatina a 20 mg al día en pacientes que toman amlodipino.

#### **Otros medicamentos**

En estudios de interacción clínica, amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina o warfarina. Los efectos hipotensores de amlodipino se suman a los efectos hipotensores de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

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

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

##### 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. La seguridad de amlodipino en el embarazo humano no ha sido establecida. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de la toxicidad reproductiva con rosuvastatina, mientras que la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas de amlodipino (ver sección 5.3). Si una paciente se queda embarazada durante el uso de este medicamento, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

##### Lactancia

Este medicamento está contraindicado durante la lactancia.

La rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No existen datos respecto a la excreción en la leche humana (ver sección 4.3).

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

##### 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. Varios estudios no clínicos han mostrado un impacto negativo de amlodipino en la fertilidad masculina (ver sección 5.3).

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

Este medicamento puede tener un efecto leve o moderado sobre 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, es poco 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 su capacidad de reacción. Se recomienda precaución.

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente leves y transitorias. En ensayos clínicos controlados, menos del 4 % de los pacientes tratados con rosuvastatina se retiraron debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia debido a la rosuvastatina son dolor de cabeza, mareos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, mialgia y astenia.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia 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

En base a los datos de los estudios clínicos y la amplia experiencia posterior a la comercialización, la siguiente tabla presenta el perfil de reacciones adversas de rosuvastatina y amlodipino. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y el sistema de clasificación de órganos (SOC).

Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con el siguiente convenio:

- 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 posterior a la comercialización**

MedDRA Clasificación por órganos y sistema	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Rosuvastatina	Amlodipino
<i>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</i>	Leucocitopenia, Trombocitopenia	-	Muy raras
	Trombocitopenia	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 <sup>1</sup>	Frecuentes	-
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Trastornos del sueño (insomnio, pesadillas), depresión	No conocida	Poco frecuentes
	Cambios de humor (incluyendo ansiedad)	-	Poco frecuentes
	Confusión	-	Raras

<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
	Polineuropatía, pérdida de memoria	Muy raras	-
	Miastenia gravis	No conocida	
<i>Trastornos oculares</i>	Trastornos visuales (incluyendo diplopía)	-	Frecuentes
	Miastenia ocular	No conocida	
<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>	Hábitos intestinales alterados (incluyendo diarrea y estreñimiento)	-	Frecuentes
	Vómitos	-	Poco frecuentes
	Dolor abdominal	Frecuentes	Frecuentes
	Náusea	Frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	-	Frecuentes
	Boca seca	-	Poco frecuentes
	Gastritis, hiperplasia gingival	-	Muy raras
	Estreñimiento	Frecuentes	-
	Pancreatitis	Raras	Muy raras
Diarrea	No conocida	-	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Hepatitis	Muy raras	Muy raras
	Ictericia	Muy raras	Muy raras
	Aumento de las enzimas hepáticas*	-	Muy raras
	Aumento de las transaminasas hepáticas	Raras	-
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Alopecia	-	Poco frecuentes
	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
	Necrólisis epidérmica tóxica	-	No conocida
	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	No conocida	-
<i>Trastornos musculoesqueléticos 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	-
	Rabdomiólisis	Raras	-
	Síndrome similar al lupus	Raras	
	Rotura muscular	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	Frecuentes	Frecuentes
	Fatiga	-	Frecuentes
	Edema	No conocida	Muy frecuentes
	Dolor en el pecho, dolor, malestar	-	Poco frecuentes
<i>Investigaciones</i>	Aumento de peso, pérdida de peso	-	Poco frecuentes

\* en su mayoría consistente con colestasis (cuando se relaciona con amlodipino).

<sup>1</sup> 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/m<sup>2</sup>, triglicéridos altos, historial de hipertensión).

Se han notificado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal con amlodipino.

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. La revisión de los datos de los

ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización hasta la fecha no ha identificado una asociación causal entre la proteinuria y la 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, rabdomiólisis con o sin fallo renal agudo 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 ( $>5 \times \text{LSN}$ ), 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 rabdomiólisis, 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 las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

## **4.9. Sobredosis**

### Síntomas

Los datos disponibles sugieren que una sobredosis severa con amlodipino 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.

### Manejo

Si se produce una sobredosis, se debe suspender el tratamiento con rosuvastatina/amlodipino y se debe proporcionar tratamiento de apoyo y sintomático. Se debe controlar la función hepática y los niveles de CK.

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

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

Como amlodipino se une en una elevada proporción a las proteínas plasmáticas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno. Para la sobredosis de rosuvastatina, es poco probable que la hemodiálisis sea beneficiosa.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

#### Mecanismo de acción

##### Relacionado con el componente 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.

##### Relacionado con el componente amlodipino:

Amlodipino es un inhibidor de la entrada de iones calcio del grupo de dihidropiridinas (bloqueante de los canales lentos o antagonista del ion 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, esta descarga del corazón 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).

#### Efectos farmacodinámicos

##### Relacionado con el componente rosuvastatina:

Rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol-LDL, colesterol total y triglicéridos e incrementa el colesterol-HDL. También disminuye los valores de ApoB, C-noHDL, C-VLDL, TG-VLDL e incrementa los valores de ApoA1 (ver Tabla 3). 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.

Relacionado con el componente amlodipino:

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.

**Eficacia clínica y seguridad**

Relacionado con el componente rosuvastatina:

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

A partir de los datos combinados de la fase III, se ha demostrado que la rosuvastatina es eficaz en el tratamiento de la mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia tipo IIa y IIb (valor inicial medio de C-LDL aproximadamente 4,8 mmol/l) según los objetivos de las guías reconocidas de la European Atherosclerosis Society (EAS; 1998); aproximadamente el 80% de los pacientes tratados con 10 mg alcanzaron los niveles objetivo de las EAS para los niveles 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 (incluidos 8 pacientes pediátricos) con hipercolesterolemia familiar homocigótica a rosuvastatina 20 - 40 mg. En la población global del estudio, la reducción media de C-LDL fue del 22%.

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

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

En un estudio clínico multicéntrico, doble-ciego, controlado con placebo (METEOR), 984 pacientes entre 45 y 70 años de edad y con bajo riesgo de enfermedad coronaria (definido como riesgo Framingham <10% en 10 años), con un C-LDL medio de 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), pero con aterosclerosis subclínica medida por el grosor de la capa íntima-media carotídea (CIMT: “Carotid Intima Media Thickness”) se aleatorizaron a 40 mg de rosuvastatina una vez al día o placebo durante 2 años. La rosuvastatina disminuyó significativamente la velocidad de progresión del CIMT máximo 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 ( $\geq 50$  años de edad) y mujeres ( $\geq 60$  años de edad).

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

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

En un análisis a posteriori de un subgrupo de sujetos de alto riesgo con un riesgo inicial  $> 20\%$  en la escala de Framingham (1.558 sujetos), hubo una reducción significativa en la variable combinada de muerte cardiovascular, ictus e infarto de miocardio ( $p=0,028$ ) en el tratamiento con rosuvastatina frente a placebo. La reducción del riesgo absoluto 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 del riesgo absoluto 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).

#### Relacionado con el componente amlodipino:

##### Uso en pacientes con enfermedades arteriales coronarias (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-ciego, 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 del cuidado estandar 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.

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

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 con insuficiencia cardíaca de las clases II-IV de la NYHA, han mostrado que amlodipino no produjo deterioro clínico, determinado por la tolerancia al ejercicio, fracción de eyección ventricular izquierda y sintomatología clínica.

Un estudio controlado con placebo (PRAISE) diseñado para evaluar pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases 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 la NYHA sin síntomas clínicos o datos objetivos que sugiriesen una enfermedad isquémica subyacente, a dosis estables de inhibidores de ECA, digitálicos, y diuréticos, amlodipino no afectó la mortalidad cardiovascular total. En esta misma población amlodipino se asoció con un aumento de casos de edema pulmonar.

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

Se realizó un estudio aleatorizado doble ciego de morbilidad-mortalidad denominado Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) para comparar terapias farmacológicas más nuevas: amlodipino 2,5-10 mg/día (bloqueador de los canales de calcio) o lisinopril 10-40 mg/día (inhibidor de la ECA) como terapia de primera línea a la del diurético tiazídico, clortalidona 12,5-25 mg/día en hipertensión leve a moderada.

Se aleatorizó y se siguió un total de 33.357 pacientes hipertensos 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, IC 95% [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

#### *Relacionado con rosuvastatina/amlodipino*

La velocidad y el grado de absorción de rosuvastatina/amlodipino son equivalentes a la biodisponibilidad de rosuvastatina y amlodipino cuando se administran en dosis individuales. En un estudio farmacocinético de dosis única, la administración simultánea de 10 mg de amlodipino causó un aumento de aproximadamente 1,2 y 1,1 veces en la  $C_{máx}$  y el AUC de rosuvastatina 20 mg, respectivamente.

#### *Relacionado con el componente 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 litros. La rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 90%, principalmente a la albúmina.

#### *Relacionado con el componente amlodipino*

Después de la administración oral a 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

#### *Relacionado con el componente 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-CoA 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.

#### *Relacionado con el componente amlodipino*

La semivida plasmática de eliminación terminal 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 compuesto padre y el 60% de los metabolitos.

#### 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 de edad avanzada y jóvenes. 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 la mediana del AUC y en la  $C_{max}$  de rosuvastatina en pacientes de origen asiático (japoneses, chinos, filipinos, vietnamitas y coreanos), en comparación con los pacientes de origen caucásico. Los pacientes indo-asiáticos presentan un aumento de 1,3 veces en la mediana del AUC 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 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 al menos dos veces en comparación con 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%.

### Polimorfismos genéticos

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

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

### Relacionado con el componente rosuvastatina

Los datos preclínicos muestran que, de acuerdo con los estudios convencionales de farmacología de seguridad, 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 varias veces superiores a los niveles de exposición terapéutica.

### Relacionados con el componente 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 10 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/m<sup>2</sup>). 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 espermátidas maduras y de células 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/m<sup>2</sup>) 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 ni 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 pregelatinizado de maíz, celulosa microcristalina, crospovidona tipo A y fumarato de estearilo y sodio.

*Cubierta de la cápsula:* gelatina y dióxido de titanio (E171).

*Tinta roja:* shellac, propilenglicol, solución fuerte de amoníaco, óxido de hierro rojo (E172) e hidróxido de potasio.

*Tinta verde:* shellac, dióxido de titanio (E171), indigo carmín (E132), óxido de hierro amarillo (E172), solución fuerte de amoníaco y propilenglicol.

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

3 años.

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.  
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

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

Blíster de Poliamida/Al/PVC(laminado)-Aluminio en cajas con 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 y 100 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

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

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

Adamed Laboratorios, S.L.U.  
c/ de las Rosas de Aravaca, 31 - 2ª planta  
28023 Madrid  
España

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

Roxam 10 mg/5 mg cápsulas duras: 87.514  
Roxam 10 mg/10 mg cápsulas duras: 87.516  
Roxam 20 mg/5 mg cápsulas duras: 87.517  
Roxam 20 mg/10 mg cápsulas duras: 87.515

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

Mayo 2022

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

12/2023

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>