

Reovex A 10/5 - 10/10 - 20/10

Rosuvastatina 10/20 mg
Amlodipino 5/10 mg



Expendio bajo receta
Industria Argentina
Comprimidos recubiertos

FORMULA:

Reovex A 10/5:

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica 10,40 mg) 10,0 mg;
Amlodipino (como amlodipino besilato 6,93 mg) 5,0 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina silicificada, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa E15, povidona, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico rojo (Cl 77491), c.s.p. 1 comprimido.

Reovex A 10/10:

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica 10,40 mg) 10,0 mg;
Amlodipino (como amlodipino besilato 13,86 mg) 10,0 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina silicificada, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa E15, povidona, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico rojo (Cl 77491), c.s.p. 1 comprimido.

Reovex A 20/10:

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica 20,80 mg) 20,0 mg;
Amlodipino (como amlodipino besilato 13,86 mg) 10,0 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina silicificada, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa E15, povidona, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico rojo (Cl 77491), c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:

Inhibidor de la HMG-CoA reductasa, antihipertensivo.
(Código ATC: C10BX09)

INDICACIONES:

Reovex A está indicado como tratamiento de sustitución para aquellos pacientes adultos que están adecuadamente controlados con rosuvastatina y amlodipino administrados de forma concomitante, a la misma dosis que en la combinación. Se lo indica para el tratamiento de la hipertensión en pacientes adultos con alto riesgo de un primer evento

cardiovascular (para prevenir eventos cardiovasculares mayores) como complemento de corrección de otros factores de riesgo, o con alguna de las siguientes condiciones concurrentes:

- Hipercolesterolemia primaria (incluyendo hipercolesterolemia familiar (variante heterocigótica) dislipidemia mixta (Fredrickson IIb) como adyuvante a la dieta, cuando la respuesta a ésta y a otro tratamiento no farmacológico (como ejercicio, reducción de peso) es inadecuada.

- Hipercolesterolemia homocigótica familiar como adyuvante a la dieta y a otro tratamiento que disminuye los lípidos (como aféresis de LDL) o si tales tratamientos no son apropiados.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:

ACCION FARMACOLOGICA

- Rosuvastatina:

Es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, enzima limitante de la velocidad y responsable de la conversión de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A en mevalonato, un precursor de esterol, incluido el colesterol.

El colesterol y los triglicéridos circulan en la sangre formando parte de complejos lipoproteicos. En el hígado, los triglicéridos y el colesterol son incorporados a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) para luego ser liberados al plasma y ser distribuidos a los tejidos periféricos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se forman a partir de las VLDL y son metabolizadas principalmente a través de los receptores de gran afinidad por LDL.

Produce sus efectos modificadores de lípidos a través de dos mecanismos:

- Inhibición de la síntesis hepática de VLDL, lo cual reduce la cantidad total de partículas VLDL y LDL.

- Aumento del número de receptores de LDL hepáticos en la superficie de las células, lo cual mejora la captación y el catabolismo de las LDL.

- Amlodipino:

Es un calcioantagonista (bloqueante de los canales lentos del calcio) del grupo de las dihidropiridinas, que inhibe el flujo de los iones de calcio a través de la membrana celular en el músculo cardíaco y con mayor efecto sobre el músculo liso vascular, sin modificar la calcemia.

La acción antihipertensiva es debida a un efecto relajador directo del músculo liso vascular, que causa una reducción en la resistencia vascular periférica.

El mecanismo exacto, por el que amlodipino alivia la angina, no se ha determinado completamente, pero se cree que desarrolla las dos siguientes acciones:

1. Angina de ejercicio: dilata las arteriolas periféricas, reduciendo así la resistencia periférica total (postcarga).
2. Angina vasospástica (variante o de Prinzmetal): bloquea la vasoconstricción y reestablece el flujo sanguíneo en las grandes arterias coronarias, así como en las arteriolas, aumentando el aporte de oxígeno al miocardio.

En pacientes con hipertensión, una administración diaria de amlodipino reduce de forma clínicamente significativa la presión arterial

lo largo de 24 horas, tanto en posición supina como erecta.

Con el uso crónico no se modifican significativamente la frecuencia cardíaca o los niveles de catecolaminas.

La magnitud de la reducción en la presión arterial con amlodipino se correlaciona con la elevación de la presión arterial pretratamiento. Así en pacientes con hipertensión moderada se observó una respuesta 50% superior a la de los pacientes con hipertensión leve. Los individuos normotensos no experimentaron cambios clínicamente significativos de la presión sanguínea. Debido al comienzo de acción lento de amlodipino, su administración no se asocia a hipotensión aguda.

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

Exhibe un efecto inotrópico negativo *in vitro*, aunque este efecto no fue evidenciado *in vivo* a dosis terapéuticas.

FARMACOCINETICA

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

- Rosuvastatina:

Absorción: luego de la administración oral de rosuvastatina, la C_{max} se alcanza dentro de 3-5 horas de la toma. La C_{max} y el ABC aumentan en forma proporcional con la dosis. La biodisponibilidad absoluta es del 20%.

Aunque la administración conjunta con alimentos disminuye la velocidad de absorción en un 20%, el grado de absorción, medido a través del ABC, y la reducción del LDL-colesterol no se modifican. Las concentraciones plasmáticas no difieren luego de la administración matinal o vespertina.

Distribución: el volumen de distribución en el estado de equilibrio es de 134 litros. La unión a proteínas, principalmente a albúmina, es de un 88%. Esta unión es reversible e independiente de las concentraciones plasmáticas.

Metabolismo: no es extensamente metabolizada. Luego de la administración de rosuvastatina radiomarcada, un 10% de la dosis administrada se recupera como metabolitos. El principal metabolito, el N-desmetil rosuvastatina, resulta de la biotransformación mediada por el CYP2C9 y posee 1/6 - 1/2 de la actividad inhibitoria de rosuvastatina sobre la HMG-CoA reductasa. En general, más de un 90% de la actividad inhibitoria sobre la HMG-CoA reductasa es atribuida a rosuvastatina.

Eliminación: rosuvastatina y su principal metabolito son eliminados fundamentalmente en las heces (90%), mientras que el resto se excreta a través de la orina. La vida media de eliminación es de aproximadamente 19 horas.

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el transportador de membrana OATP-C está implicado en la absorción

hepática de rosuvastatina y es importante en la eliminación hepática de la misma.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: luego de la administración de 20 mg de rosuvastatina durante 14 días en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (clearance de creatinina \geq 30 ml/min), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina $<$ 30 ml/min) que no recibían hemodiálisis se observó un incremento de 3 veces en la C_{max} , en comparación con voluntarios sanos.

En pacientes que reciben hemodiálisis crónica se ha observado un incremento del 50% en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina en el estado estacionario.

Insuficiencia hepática: en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica, se observó un leve incremento en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child Pugh A y B) se observaron incrementos del 60% y 100% en la C_{max} y del 5% y 21% en el ABC de rosuvastatina, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal.

No se ha observado un aumento en la exposición sistémica de rosuvastatina en pacientes con puntuación de Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, se ha observado un aumento de la exposición sistémica en pacientes con valores de Child-Pugh de 8 y 9. En estos pacientes deberá considerarse una evaluación de su función renal. No existen datos en pacientes con valores de Child-Pugh por encima de 9.

Edad: las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina en pacientes de edad avanzada (edad \geq 65 años) son comparables a las observadas en pacientes $<$ de 65 años.

- **Amlodipino:**

Absorción: 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 absorción no se modifica con la ingesta de alimentos.

Distribución: el volumen de distribución es aproximadamente de 21 litros/kg. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre 64 y 90%. En pacientes con hipertensión aproximadamente el 93% de amlodipino circula unido a proteínas plasmáticas.

Metabolismo: se metaboliza ampliamente en el hígado (aprox. 90%) con producción de metabolitos inactivos, eliminándose por orina hasta el 10% del fármaco inalterado y el 60% de los metabolitos

Eliminación: dado que la eliminación plasmática es bifásica, con una vida media de eliminación final de 30-50 horas, resulta posible la administración de amlodipino una vez al día. Después de la administración continuada se alcanzan concentraciones plasmáticas estables a los 7-8 días.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: la farmacocinética no varía significativamente en pacientes con disfunción renal.

Insuficiencia hepática y pacientes de edad avanzada: se observa

una disminución del clearance de amlodipino con un aumento del ABC de aproximadamente 40-60%.

Insuficiencia cardíaca: un aumento similar del ABC se observa en pacientes con insuficiencia cardíaca de moderada a severa. **Edad:** en pacientes entre 6-17 años tratados con 1,25-20 mg de amlodipino, los valores de clearance y volumen de distribución ajustados por el peso fueron similares a los observados en adultos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe estar cursando con una dieta estándar para bajar el colesterol que debe continuar durante el tratamiento.

La dosis recomendada es de 1 comprimido, una vez al día.

La combinación a dosis fija no se recomienda para iniciar el tratamiento. El comienzo del mismo, así como el ajuste de la dosis solo debe efectuarse con los componentes individuales, y una vez establecidas las dosis adecuadas se podrá cambiar a la dosis de la combinación fija. De ser necesario un cambio en la posología para cualquiera de los principios activos de la combinación fija debido a algún motivo (como enfermedades relacionadas con diagnóstico reciente, cambio en la condición del paciente o debido a interacción farmacológica), se deberán utilizar nuevamente los componentes individuales para determinar la posología.

En pacientes con hipertensión se puede utilizar amlodipino en combinación con diuréticos tiazídicos, alfa-bloqueantes, beta-bloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

No es necesario ajustar la dosis de amlodipino en el tratamiento concomitante con diuréticos tiazídicos, beta-bloqueantes o IECA.

Situaciones clínicas particulares:

Insuficiencia hepática: el producto se encuentra contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (véase CONTRAINDICACIONES).

No se han establecido recomendaciones de dosificación de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. **Insuficiencia renal:** no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. El uso del producto en pacientes con insuficiencia renal severa está contraindicado (véase CONTRAINDICACIONES).

Amlodipino no es dializable, por lo tanto, se debe administrar con precaución en pacientes sometidos a diálisis (véase ADVERTENCIAS).

Pacientes de edad avanzada: no es necesario realizar ajuste de la dosis en esta población.

Pacientes pediátricos: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 18 años.

Polimorfismos genéticos: existen polimorfismos genéticos específicos que pueden conducir a una mayor exposición de rosuvastatina. En pacientes con este tipo de polimorfismo, se recomienda una dosis diaria menor de rosuvastatina.

Tratamiento concomitante: rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (como OATP1B1 y BCRP). El riesgo de una miopatía (incluyendo rhabdomiolisis) se incrementa cuan-

do rosuvastatina se administra en forma concomitante con ciertos medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ésta debido a las interacciones con las proteínas transportadoras (como ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, incluidas combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir, y/o tipranavir). Siempre que sea posible, se deben considerar fármacos alternativos, y de ser necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con rosuvastatina. En situaciones donde la administración conjunta de estos fármacos con rosuvastatina es inevitable, se debe considerar cuidadosamente la relación riesgo beneficio del tratamiento concomitante y los ajustes de la dosis de rosuvastatina (véase Interacciones medicamentosas).

Modo de administración:

Los comprimidos deben ingerirse con abundante agua, en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a rosuvastatina, a amlodipino, a derivados de la dihidropiridina o a cualquiera de los componentes del producto.

- Enfermedad hepática activa, incluyendo elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas mayores a 3 veces el límite superior normal (LSN).

- Insuficiencia renal severa (clearance de la creatinina $<$ 30 ml/min).

- Miopatía.

- Tratamiento concomitante con ciclosporina.

- Hipotensión severa.

- Shock (incluyendo shock cardiogénico).

- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (como estenosis aórtica de grado superior).

- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable luego de un infarto agudo de miocardio.

- Mujeres en edad fértil que no utilizan medidas anticonceptivas apropiadas.

- Embarazo.

- Lactancia.

ADVERTENCIAS:

Efectos renales: se ha observado proteinuria, principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis elevadas de rosuvastatina, principalmente 40 mg, siendo transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. La proteinuria no ha demostrado ser indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.

Efectos sobre el músculo esquelético: se han reportado efectos sobre el músculo esquelético como mialgia, miopatía y, rara vez, rhabdomiolisis en pacientes tratados con rosuvastatina, particularmente con dosis superiores a 20 mg.

Elevaciones de la creatinina quinasa (CK): para no distorsionar la interpretación de los resultados, no debe realizarse la medición de la concentración de CK luego de un ejercicio físico intenso o en presencia de una posible causa alternativa de aumento de CK. Si al inicio del tratamiento, los valores de CK son significativamente elevados ($>$ 5 veces el LSN) se deberá realizar una nueva medición dentro de los 5 a 7 días para confirmar los resultados. Si la nue-

va prueba confirma una CK basal $>$ 5 veces el LSN, no se deberá iniciar el tratamiento.

PRECAUCIONES:

Antes de comenzar el tratamiento: al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, debido al componente rosuvastatina, el producto se debe prescribir con precaución en pacientes con factores predisponentes de miopatía/rhabdomiolisis (como 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 de rosuvastatina, tratamiento concomitante de fibratos). En estos pacientes se debe realizar una cuidadosa evaluación de la relación riesgo beneficio y se recomienda realizar un monitoreo clínico. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($>$ 5 veces el LSN) no se debe iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento: se debe aconsejar a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, especialmente si están asociados a malestar o fiebre. En estos pacientes, se deben medir los niveles de CK y, en el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados ($>$ 5 veces el LSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son \leq 5 veces el LSN) se debe interrumpir el tratamiento.

Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a estar dentro del rango normal, se puede considerar reanudar el tratamiento con la dosis más baja del producto y realizar un estrecho monitoreo. En pacientes asintomáticos no es necesario realizar un monitoreo rutinario de los niveles de CK.

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

En estudios clínicos, no se han observado aumento de los efectos músculo esqueléticos en pacientes tratados con rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que recibieron otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibrato (como gemfibrozilo), ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. Gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra en forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación del producto y gemfibrozilo.

El beneficio de reducir aún más los niveles de lípidos mediante el uso concomitante del producto con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones (véase Interacciones medicamentosas).

El producto no se debe administrar conjuntamente con formula-

ciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir durante la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rhabdomiolisis (incluyendo casos mortales) en pacientes que reciben ácido fusídico y estatinas de forma concomitante (véase Interacciones medicamentosas). Se debe advertir al paciente que recurra inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad. El tratamiento con estatinas podrá ser reiniciado 7 días después de la última dosis de ácido fusídico.

En situaciones excepcionales en las que se requiera una administración más prolongada con ácido fusídico sistémico (como en el tratamiento de infecciones severas) la necesidad de un tratamiento concomitante con el producto y ácido fusídico sólo debe considerarse si es posible asegurar una estrecha supervisión médica.

El producto no debe emplearse en pacientes con trastornos agudos graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal como resultado de rhabdomiolisis (como sepsis, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, trastornos metabólicos, desequilibrio endocrino y electroolítico o convulsiones no controladas).

Efectos hepáticos: al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el producto se debe usar con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.

Antes de iniciar el tratamiento con el producto, se recomienda realizar las pruebas de funcionalidad hepática y repetir las luego a los 3 meses de iniciado el mismo. Se deberá interrumpir el tratamiento o reducir la dosis si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el LSN.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con el producto.

En pacientes con insuficiencia hepática, la vida media de amlodipino se prolonga y los valores de ABC son más altos. Por lo tanto, el tratamiento con el producto se debe iniciar con la menor dosis del rango y se debe administrar con precaución tanto al inicio como al aumentar la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática severa puede ser necesario un ajuste lento de la dosis y un estrecho monitoreo.

Inhibidores de la proteasa: se ha observado una mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con varios inhibidores de la proteasa, tales como ritonavir, atazanavir, lopinavir. Se debe considerar el beneficio de la reducción de lípidos con el uso de rosuvastatina en pacientes con VIH, que reciben inhibidores de la proteasa, ante la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al inicio o al aumentar la dosis 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 ro-

suvastatina (véase Interacciones medicamentosas).

Enfermedad pulmonar intersticial: se han notificado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente en tratamientos a largo plazo.

Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (como fatiga, pérdida de peso, fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado una enfermedad pulmonar intersticial, se deberá interrumpir el tratamiento con el producto.

Diabetes mellitus: algunas evidencias sugieren que las estatinas elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de desarrollar diabetes, pueden causar hiperglucemia, motivo por el cual requieren un cuidado adecuado. Sin embargo, este riesgo está compensado con la reducción del riesgo vascular causado por el uso de las estatinas. Por lo tanto, no debería ser una razón para abandonar el tratamiento. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/litro, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deben ser controlados clínicamente y bioquímicamente.

Pacientes con insuficiencia cardíaca: debido al componente amlodipino, el producto se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca. En un estudio a largo plazo controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca severa (clases III y IV de la NYHA) la incidencia de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino vs. el grupo placebo. Los antagonistas de los canales de calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ante un potencial aumento del riesgo de eventos cardiovasculares y de la mortalidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir automóviles y utilizar máquinas: el producto, debido al componente amlodipino, puede tener un efecto leve o moderado sobre la capacidad de conducir automóviles y operar máquinas. Si el paciente que recibe amlodipino presenta mareo, cefalea, fatiga o náuseas, estas reacciones adversas podrían afectar su capacidad de reacción. Se recomienda precaución, especialmente al inicio del tratamiento.

Poblaciones especiales:

Embarazo: estudios en animales han mostrado una evidencia limitada sobre la toxicidad reproductiva de rosuvastatina, mientras que se ha observado toxicidad reproductiva con dosis altas de amlodipino.

Las mujeres en edad fértil deben emplear medidas anticonceptivas apropiadas durante el tratamiento con el producto.

Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de inhibir la HMG-CoA reductasa supera las ventajas del tratamiento durante el embarazo. No se ha establecido la seguridad de amlodipino durante el embarazo.

Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con el producto, éste deberá interrumpirse de inmediato. El uso de este producto se encuentra contraindicado durante el embarazo.

Lactancia: el producto está contraindicado durante la lactancia. Rosuvastatina se excreta en leche de ratas. No hay datos con

respecto a la excreción de rosuvastatina en la leche materna humana, pero se sabe que amlodipino se excreta en leche materna humada. Se desconoce si amlodipino tiene un efecto sobre el lactante.

Interacciones medicamentosas

- Con rosuvastatina:

Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente con rosuvastatina

Inhibidores de proteínas transportadoras: rosuvastatina es sustrato de determinadas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de flujo 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.

Ciclosporina: durante el tratamiento concomitante de rosuvastatina con ciclosporina, el ABC de rosuvastatina fue en promedio 7 veces más alto que el observado en voluntarios sanos. Rosuvastatina está contraindicada en pacientes que reciben ciclosporina. El uso concomitante no tiene efecto sobre la concentración plasmática de ciclosporina.

Inhibidores de la proteasa: aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar significativamente la exposición de rosuvastatina. La administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina e inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir + 100 mg de ritonavir) en individuos sanos, se asocia con un aumento de rosuvastatina de aproximadamente 3 y 7 veces en el ABC y en la C_{max}, respectivamente.

Gemfibrozilo y otros fármacos reductores del colesterol: la administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplica la C_{max} y el ABC de rosuvastatina.

Gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis reductoras de lípidos (mayores o iguales a 1 g/día), niacina (ácido nicotínico) aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran en 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 provoca un aumento de 1,2 veces en el ABC de rosuvastatina en pacientes con hipercolesterolemia. Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre rosuvastatina y ezetimiba.

Antiácidos: la administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio, origina una disminución del 50% aproximadamente de la concentración plasmática de rosuvastatina. Este efecto no se observa cuando se administra el antiácido, 2 horas después de la toma de rosuvastatina.

Eritromicina: la administración concomitante de rosuvastatina y eritromicina produce una reducción del 20% del ABC y del 30% de la C_{max} de rosuvastatina. Esta interacción podría deberse a un aumento de la motilidad del intestino causada por eritromicina.

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

Efecto de los fármacos administrados de forma conjunta en relación con la exposición a rosuvastatina:

Dosis del fármaco con el que interacciona	Dosis de rosuvastatina	Variación del ABC de rosuvastatina*
Ciclosporina 75 mg, 2 veces al día a 200 mg, 2 veces al día, 6 meses	10 mg, 1 vez al día, 10 días	↑ 7,1 veces
Regorafenib 160 mg, 1 vez al día, 14 días	5 mg, dosis única	↑ 3,8 veces
Atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg, 1 vez al día, 8 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, 1 vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 2,3 veces
Glecaprevir 400 mg / pibrentasvir 120 mg, 1 vez al día, 7 días	5 mg, 1 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, seguida de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	↑ 2 veces
Gemfibrozilo 600 mg, 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	↑ 1,9 veces
Eltrombopag 75 mg, 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,6 veces

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

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

**Es la relación significativa.

Efecto de rosuvastatina sobre fármacos administrados conjuntamente:

Antagonistas de la vitamina K: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con antagonistas de la vitamina K (como warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos en el RIN. La interrupción del tratamiento o la disminución de la do-

sis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del RIN. En tales casos, se aconseja realizar un monitoreo adecuado del mismo.

Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración conjunta de rosuvastatina y un anticonceptivo oral origina un incremento del ABC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Se deben tener en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral.

Otros medicamentos:

Digoxina: no se esperan interacciones importantes con la digoxina. **Ácido fusídico:** el riesgo de miopatía, incluyendo rhabdomiolisis, puede aumentar luego de la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción aún se desconoce.

- **Con amlodipino:**

Efecto de la coadministración de medicamentos con amlodipino: **Inhibidores de CYP3A4:** el uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos - como eritromicina o claritromicina-, verapamilo o diltiazem) pueden dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino y consecuentemente a un incremento del riesgo de hipotensión. La consecuencia clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en pacientes adultos mayores. Por lo tanto, puede ser necesario un monitoreo clínico y un ajuste de dosis.

Inductores de CYP3A4: luego la administración concomitante de inductores de CYP3A4 la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe controlar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, principalmente en el caso de inductores fuertes de CYP3A4 (como rifampicina, hierba de San Juan).

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

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

Efecto de amlodipino sobre otros medicamentos:

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

Tacrolimus: existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimus cuando este se administra concomitantemente con amlodipino. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, se deben monitorear los niveles de tacrolimus en sangre y realizar un ajuste de la dosis, según el caso.

Ciclosporina: no se realizaron estudios de interacción farmacológica entre ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos u otros pacientes, con la excepción de los pacientes sometidos a un trasplante renal, donde se observaron aumentos variables de las concentraciones de ciclosporina (promedio 0-40%). Por lo tanto, en pacientes sometidos a un trasplante renal y, tratados con amlodipino, se debe considerar un seguimiento de los niveles de ciclosporina y se debe reducir la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

Simvastatina: la administración concomitante de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina produjo un aumento del 77% en la exposición a simvastatina, en comparación con la administración de simvastatina sola. Por lo tanto, la dosis de simvastatina deberá limitarse a 20 mg diarios en pacientes tratados con amlodipino.

En estudios de interacción clínica, amlodipino no tuvo efecto sobre la farmacocinética de atorvastatina, digoxina o warfarina.

REACCIONES ADVERSAS:

Rosuvastatina:

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la frecuencia de las reacciones adversas tiende a depender de la dosis. Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente leves y transitorias. En estudios clínicos controlados, menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina fueron retirados debido a reacciones adversas.

Las reacciones adversas observadas, fueron:

- **Hematológicas:** Rara: trombocitopenia.

- **Inmunológicas:** Rara: hipersensibilidad (incluyendo angioedema).

- **Endócrinas:** Frecuente: diabetes mellitus (la frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo como glucosa en sangre en ayunas $\geq 5,6$ mm/litro, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión).

- **Psiquiátricas:** Desconocida: depresión.

- **Neurológicas:** Frecuentes: mareo, cefalea; **Muy raras:** polineuropatía, pérdida de la memoria; **Desconocidas:** neuropatía periférica, trastornos del sueño (incluyendo insomnio, pesadillas).

- **Respiratorias:** Desconocidas: disnea, tos.

- **Gastrointestinales:** Frecuentes: dolor abdominal, náusea, constipación; **Rara:** pancreatitis; **Desconocidas:** diarrea.

- **Hepatobiliares:** Raras: aumento de las transaminasas hepáticas, aumento de las enzimas hepáticas (en su mayoría coincidiendo con colestasis); **Muy raras:** hepatitis, ictericia.

- **Dermatológicas:** Poco frecuentes: erupción cutánea, prurito, urticaria; **Desconocida:** síndrome de Stevens-Johnson.

- **Musculoesqueléticas:** Frecuente: mialgia; **Raras:** miopatía (incluyendo miositis), rhabdomiolisis, síndrome similar al lupus, rotura muscular; **Muy rara:** artralgia; **Desconocidas:** miopatía necrotizante inmunomediada, trastornos del tendón complicados con ruptura.

- **Renales:** **Muy rara:** hematuria.

- **Reproductivas:** **Muy rara:** ginecomastia.

- **Otras:** Frecuente: astenia; **Desconocida:** edema.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con algunas

estatinas:

- disfunción sexual,
- casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo.

La frecuencia de notificaciones de rabdomiolisis, acontecimientos renales y hepáticos graves (que consisten principalmente en el aumento de las transaminasas hepáticas) es mayor con dosis de 40 mg de rosuvastatina.

Amlodipino:

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

Se han notificado casos aislados de síndrome extrapiramidal con el tratamiento con amlodipino.

Las reacciones adversas observadas, fueron:

- **Hematológicas:** *Muy raras:* leucopenia, trombocitopenia.
- **Inmunológicas:** *Muy rara:* reacciones alérgicas.
- **Metabólicas:** *Muy rara:* hiperglucemia.
- **Psiquiátricas:** *Poco frecuentes:* depresión, cambios de humor (incluyendo ansiedad), insomnio; *Rara:* confusión.
- **Neurológicas:** *Frecuentes:* mareo, cefalea (especialmente al comienzo del tratamiento), somnolencia; *Poco frecuentes:* temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesia; *Muy raras:* hipertonia, neuropatía periférica.
- **Respiratorias:** *Poco frecuentes:* disnea, rinitis, tos; *rara:* epistaxis.
- **Visuales:** *Frecuente:* trastornos visuales (incluyendo diplopía).
- **Auditivas:** *Poco frecuente:* tinnitus.
- **Cardíacas:** *Frecuentes:* palpitaciones; *Poco frecuente:* arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular); *Muy rara:* infarto del miocardio.
- **Vasculares:** *Frecuente:* enrojecimiento; *Poco frecuente:* hipotensión; *Muy rara:* vasculitis.
- **Respiratorias:** *Frecuente:* disnea; *Poco frecuentes:* rinitis, tos.
- **Gastrointestinales:** *Frecuentes:* hábitos intestinales alterados (incluyendo constipación), dolor abdominal, náusea, dispepsia; *Poco frecuentes:* vómitos, boca seca; *Muy raras:* gastritis, hiperplasia gingival, pancreatitis.
- **Hepatobiliares:** *Muy raras:* hepatitis, ictericia, aumento de las transaminasas hepáticas, aumento de las enzimas hepáticas (en su mayoría coincidiendo con colestasis).
- **Dermatológicas:** *Poco frecuentes:* alopecia, púrpura, decoloración de la piel, hiperhidrosis, exantema, erupción cutánea, prurito, urticaria; *Muy raras:* angioedema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, edema de Quincke, fotosensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson; *Desconocida:* necrólisis epidérmica tóxica.
- **Musculoesqueléticas:** *Frecuentes:* hinchazón de los tobillos, calambres musculares; *Poco frecuentes:* dolor de espalda, mialgia, artralgia.
- **Renales:** *Poco frecuentes:* trastornos de la micción, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria.
- **Reproductivas:** *Poco frecuente:* impotencia.
- **Otras:** *Muy frecuente:* edema; *Frecuente:* astenia; *Poco frecuen-*

tes: fatiga, dolor en el pecho, dolor, malestar.

- *De laboratorio:* *Poco frecuentes:* aumento de peso, pérdida de peso.

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 Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACION:

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

Tratamiento: si se produce una sobredosis con el producto, se deberá suspender el tratamiento y tratar al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte. Se debe monitorear la función hepática y los niveles de CK.

La hipotensión clínicamente significativa, debido a una sobredosis de amlodipino, requiere medidas de apoyo cardiovascular activas, incluyendo monitoreo frecuente de la función cardíaca 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 presión arterial, siempre que su administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato cálcico puede ser de utilidad para revertir los efectos de bloqueo de los canales de calcio.

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos:

Hospital Posadas

(011) 4654-6648/4658-7777

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez

(011) 4962-2247/6666




Este Medicamento es Libre de Gluten


PRESENTACION:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.


Reovex A 10/5:

 5 Comprimidos oblongos, color rosa, ranurados, codificados en una cara con “10” y “5” y con isotipo de identificación Baliarda en la otra cara.

Reovex A 10/10:

 10 Comprimidos oblongos, color rosa, ranurados, codificados en una cara con “10” y “10” y con isotipo de identificación Baliarda en la otra cara.

Reovex A 20/10:

 10 Comprimidos oblongos, color rosa, ranurados, codificados en una cara con “20” y “10” y con isotipo de identificación Baliarda en la otra cara.

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Mantener a temperatura ambiente no superior a 30°C. Proteger de la humedad y la luz.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.489

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o reacción adversa del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Ultima revisión: Julio 2021.



Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

7000207