

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rosulod 10 mg/5 mg, capsule rigide  
Rosulod 10 mg/10 mg, capsule rigide  
Rosulod 20 mg/5 mg, capsule rigide  
Rosulod 20 mg/10 mg, capsule rigide

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

10 mg/5 mg: ogni capsula rigida contiene 10 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina calcio) e 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).  
10 mg/10 mg: ogni capsula rigida contiene 10 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina calcio) e 10 mg amlodipina (come amlodipina besilato).  
20 mg/5 mg: ogni capsula rigida contiene 20 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina calcio) e 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).  
20 mg/10 mg: ogni capsula rigida contiene 20 mg di rosuvastatina (come rosuvastatina calcio) e 10 mg amlodipina (come amlodipina besilato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula rigida.

10 mg/5 mg: capsula rigida di gelatina di dimensione 1 con corpo bianco opaco con impresso in rosso "Aml 5 mg" ed una testa bianco opaco con impresso in verde "Rsv 10 mg".  
10 mg/10 mg: capsula rigida di gelatina di dimensione 00 con corpo bianco opaco con impresso in rosso "Aml 10 mg & line" ed una testa bianco opaco con impresso in verde "Rsv 10 mg".  
20 mg/5 mg: capsula rigida di gelatina di dimensione 00 con corpo bianco opaco con impresso in rosso "Aml 5 mg" ed una testa bianco opaco con impresso in verde "Rsv 20 mg & line".  
20 mg/10 mg: capsula rigida di gelatina di dimensione 00 con corpo bianco opaco con impresso in rosso "Aml 10 mg & line" ed una testa bianco opaco con impresso in verde "Rsv 20 mg & line".

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Rosulod è indicato come terapia sostitutiva in pazienti che sono

adeguatamente controllati con rosuvastatina e amlodipina somministrate simultaneamente, al medesimo dosaggio della combinazione. Il medicinale è indicato per il trattamento dell'ipertensione in pazienti adulti ad alto rischio di primo evento cardiovascolare (per la prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori) in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio o con una delle seguenti condizioni concomitanti:

- Ipercolesterolemia primaria (tipo IIa inclusa l'ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote) o dislipidemia mista (tipo IIb) in aggiunta alla dieta quando la risposta a quest'ultima e ad altri trattamenti non farmacologici (ad es. esercizio fisico, riduzione ponderale) risulta essere inadeguata;
- Ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote, in aggiunta alla dieta e ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad es. LDL aferesi) o quando tali trattamenti non risultano appropriati.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

### Posologia

Prima di iniziare il trattamento, il paziente deve essere sottoposto ad una dieta ipocolesterolemica standard che deve essere mantenuta anche durante il trattamento.

La dose raccomandata di Rosulod è di una capsula al giorno. La combinazione della dose fissa non è adatta per la terapia iniziale. Prima di passare a Rosulod, i pazienti devono essere controllati con dosi stabili dei monocomponenti assunti allo stesso tempo. La dose di Rosulod dovrebbe essere basata sulle dosi dei singoli componenti della combinazione al momento del cambio.

Se è richiesta una modifica della posologia per uno qualsiasi dei principi attivi della combinazione fissa per una qualsiasi ragione (ad es. nuova diagnosi di malattia correlata, cambiamento della condizione del paziente o dovuta all'interazione tra farmaci), è necessario utilizzare nuovamente i singoli componenti per determinare la posologia.

Nei pazienti ipertesi, amlodipina è usata in associazione con diuretici tiazidici, alfa e beta-bloccanti adrenergici o inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

Non sono richiesti adattamenti del dosaggio di amlodipina in caso di somministrazione concomitante di diuretici tiazidici, beta-bloccanti e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

### Anziani

Non sono richiesti aggiustamenti posologici.

### Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con danno renale lieve o moderato.

L'uso di Rosulod in pazienti con danno renale grave è controindicato a tutte le dosi (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 5.2).

Amlodipina non è dializzabile. Amlodipina deve essere somministrata con particolare attenzione ai pazienti sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.4)

#### Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Non sono state stabilite raccomandazioni sul dosaggio di amlodipina per pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. La farmacocinetica di amlodipina non è stata studiata nella compromissione epatica grave.

In soggetti con punteggio Child-Pugh  $\leq 7$  non è stata osservata un'aumentata esposizione sistemica alla rosuvastatina, riscontrata invece nei soggetti con punteggio Child-Pugh di 8 e 9 (vedere paragrafo 5.2). In questi pazienti deve essere considerata una valutazione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4). Non vi è esperienza in soggetti con punteggio Child-Pugh  $> 9$ . Rosulod è controindicato nei pazienti con malattia epatica in fase attiva (vedere paragrafo 4.3).

#### Differenze etniche

Un'aumentata esposizione sistemica alla rosuvastatina è stata osservata nei soggetti asiatici (vedere paragrafo 5.2).

#### Polimorfismi genetici

È noto che specifici tipi di polimorfismi genetici possono portare ad un aumento dell'esposizione alla rosuvastatina (vedere paragrafo 5.2). Per quei pazienti che hanno questi specifici tipi di polimorfismi, è raccomandata una dose giornaliera più bassa di rosuvastatina.

#### Terapia concomitante

La rosuvastatina è un substrato per diverse proteine di trasporto (ad es. OATP1B1 e BCRP). Il rischio di miopatia (inclusa la rhabdomiolisi) è aumentato quando rosuvastatina viene somministrata in concomitanza con determinati medicinali che possono aumentare la concentrazione plasmatica di rosuvastatina a causa delle interazioni con questi trasportatori proteici (ad es. ciclosporina e certi inibitori delle proteasi che includono combinazioni di ritonavir con atazanavir, lopinavir, e/o tipranavir; vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Quando possibile, devono essere presi in considerazione medicinali alternativi e, se necessario, la temporanea interruzione della terapia con rosuvastatina. In situazioni in cui la co-somministrazione di questi medicinali con rosuvastatina è inevitabile, il beneficio e il rischio del trattamento concomitante e gli adeguamenti del dosaggio di rosuvastatina devono essere considerati con attenzione (vedere paragrafo 4.5).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di rosuvastatina/amlodipina nei bambini e negli

adolescent di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Rosuvastatina/amplodipina non è raccomandato per l'uso nei pazienti di età inferiore a 18 anni.

#### Modo di somministrazione

Le capsule di rosuvastatina/amplodipina possono essere assunte in qualsiasi momento della giornata, con o senza cibo. Le capsule devono essere inghiottite con liquido e non devono essere masticate.

### **4.3 Controindicazioni**

#### Relativamente al componente rosuvastatina:

- Malattia epatica in fase attiva inclusi inspiegabili, persistenti aumenti dei livelli delle transaminasi sieriche e qualsiasi aumento delle transaminasi sieriche oltre 3 volte il limite superiore di normalità (ULN).
- Grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min).
- Miopatia.
- Trattamenti contemporanei con ciclosporina.
- Gravidanza e allattamento, donne in età fertile che non usano idonee misure contraccettive.
- Ipersensibilità alla rosuvastatina.

#### Relativamente al componente $\Delta$ mlodipine:

- Ipotensione grave.
- Shock (incluso shock cardiogeno).
- Ostruzione dell'efflusso ventricolare sinistro (es. stenosi aortica di grado elevato).
- Insufficienza cardiaca con instabilità emodinamica dopo infarto acuto del miocardio.
- Ipersensibilità all'amplodipina e ai derivati delle diidropiridine.

#### Relativamente a Rosulod:

Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Effetti renali

In pazienti trattati con alte dosi di rosuvastatina, in particolare con 40 mg, è stata osservata proteinuria, per lo più di origine tubulare, rilevata con il dipstick test e che nella maggior parte dei casi è stata transitoria e intermittente. La proteinuria non è risultata predittiva di danno renale acuto o progressivo (vedere paragrafo 4.8). La frequenza degli eventi renali gravi è più elevata con la dose da 40 mg.

#### Effetti a carico della muscolatura scheletrica

Nei pazienti trattati con rosuvastatina, a tutte le dosi ed in particolare alle dosi superiori a 20 mg, sono stati riportati effetti a carico della

muscolatura scheletrica, es. mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiolisi. Sono stati riportati casi molto rari di rabdomiolisi con l'uso di ezetimibe in associazione con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. Non si può escludere una interazione farmacodinamica (vedere paragrafo 4.5) e si raccomanda cautela nell'uso di questa associazione.

#### *Dosaggio della creatinichinasi*

Il dosaggio della creatinichinasi (CK) non deve essere effettuato dopo intensa attività fisica o in presenza di una possibile altra causa di aumento della CK che possa confondere l'interpretazione del risultato. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale ( $> 5xULN$ ), deve essere effettuato un test di conferma entro 5-7 giorni. Se tale test conferma un valore basale di CK  $> 5xULN$ , il trattamento non deve essere iniziato.

#### *Prima del trattamento*

Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, Rosulod, deve essere prescritto con cautela in pazienti con fattori predisponenti alla miopatia/rabdomiolisi, a causa della componente rosuvastatina. Tali fattori includono:

- Compomissione delle funzionalità renale
- Ipotiroidismo
- Storia personale o familiare di malattie muscolari ereditarie
- Storia pregressa di tossicità muscolare con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi o fibrati
- Abuso di alcool
- Età  $>70$  anni
- Casi in cui si può verificare un aumento dei livelli plasmatici (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 5.2)
- Uso concomitante di  $\Delta$ ibrate.

In questi pazienti il rischio correlato al trattamento deve essere considerato in rapporto al possibile beneficio ed è raccomandato il monitoraggio clinico. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale ( $> 5xULN$ ), il trattamento non deve essere iniziato.

#### *Durante il trattamento*

Si deve chiedere ai pazienti di comunicare immediatamente la comparsa di dolore muscolare, debolezza o crampi inspiegabili, in particolar modo se associati a malessere o febbre. In questi pazienti devono essere misurati i livelli di CK. Il trattamento deve essere interrotto in caso di aumenti rilevanti di CK ( $> 5xULN$ ), o se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani (anche se i livelli di CK sono  $\leq 5xULN$ ). La ripresa della terapia con rosuvastatina o con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, può essere riconsiderata se i sintomi scompaiono e i livelli di CK tornano alla normalità, utilizzando la dose più bassa e sotto stretto controllo medico. Nei pazienti asintomatici non è richiesto il monitoraggio di routine dei livelli di CK. Ci sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM) durante o dopo il trattamento con statine, inclusa la rosuvastatina. L'IMNM è clinicamente caratterizzata da debolezza muscolare prossimale e da creatinichinasi sierica elevata, che

persistono nonostante la sospensione del trattamento con statine.

La somministrazione contemporanea di rosuvastatina ed altri farmaci in un ridotto numero di pazienti trattati negli studi clinici, non ha evidenziato un aumento degli effetti a carico della muscolatura scheletrica. Tuttavia, nei pazienti sottoposti a terapia con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi somministrati insieme a derivati dell'acido fibrico, compreso gemfibrozil, ciclosporina, acido nicotinico, antifungini azolici, inibitori delle proteasi e antibiotici macrolidi, si è registrato un aumento dell'incidenza di miosite e di miopatia. Gemfibrozil aumenta il rischio di miopatia quando viene somministrato in concomitanza con alcuni inibitori della HMG-CoA reduttasi. Pertanto, la combinazione di rosuvastatina/amlodipina e gemfibrozil non è raccomandata. Il beneficio, in termini di ulteriori modifiche dei livelli lipidici, ottenibile con l'uso combinato di Rosulod con fibrati o niacina deve essere attentamente valutato in relazione ai potenziali rischi che tali combinazioni comportano. (Vedere paragrafi 4.5 e 4.8)

Rosulod non deve essere co-somministrato con formulazioni sistemiche di acido fusidico o nei 7 giorni successivi all'interruzione del trattamento con acido fusidico. In pazienti per i quali l'uso di acido fusidico per via sistemica è considerato essenziale, il trattamento con statine deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Sono stati segnalati casi di rabdomiolisi (alcuni fatali) in pazienti che hanno assunto acido fusidico e statine in combinazione (vedere paragrafo 4.5). I pazienti devono essere avvisati di consultare immediatamente il medico in caso di sintomi di debolezza muscolare, dolore o sensibilità. La terapia con statine può essere reintrodotta sette giorni dopo l'assunzione dell'ultima dose di acido fusidico. In circostanze eccezionali, in cui è necessario l'acido fusidico sistemico prolungato per via, ad es. per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di co-somministrare Rosulod e acido fusidico deve essere considerata solo caso per caso e sotto stretto controllo medico. Rosulod non deve essere somministrato a pazienti che manifestino una condizione acuta, grave che possa essere indicativa di miopatia o predisporre allo sviluppo di insufficienza renale secondaria a rabdomiolisi (per esempio sepsi, ipotensione, interventi chirurgici maggiori, traumi, gravi disturbi metabolici, endocrini ed elettrolitici o convulsioni non controllate).

#### Effetti a carico del fegato

Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, Rosulod deve essere usato con cautela nei pazienti che consumano eccessive quantità di alcool e/o hanno una storia di malattia epatica.

Si raccomanda di effettuare i test di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e di ripeterli dopo 3 mesi dall'inizio del trattamento con rosuvastatina. Se il livello delle transaminasi sieriche è di oltre 3 volte il limite superiore di normalità, il trattamento con Rosulod deve essere interrotto o la dose di rosuvastatina deve essere ridotta.

Nei pazienti con ipercolesterolemia secondaria causata da ipotiroidismo o da sindrome nefrosica, la terapia con Rosulod va iniziata solo dopo il trattamento di queste patologie.

Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa, l'emivita plasmatica di amlodipina risulta prolungata e i valori dell'AUC sono più elevati; per questi pazienti non sono state stabilite raccomandazioni specifiche relative al dosaggio. Amlodipina deve quindi essere inizialmente assunta al dosaggio più basso raccomandato e deve essere usata con cautela sia all'inizio del trattamento che all'aumentare del dosaggio. Nei pazienti con grave compromissione epatica possono essere richiesti un graduale aggiustamento del dosaggio e un attento monitoraggio.

#### Differenze etniche

Gli studi di farmacocinetica dimostrano un aumento dell'esposizione a rosuvastatina nei soggetti asiatici confrontati con i caucasici (vedere paragrafo 4.2, 4.3 e 5.2).

#### Inibitori delle proteasi

E' stata osservata una maggiore esposizione sistemica alla rosuvastatina nei soggetti trattati con rosuvastatina in concomitanza con vari inibitori delle proteasi in combinazione con ritonavir.

Occorre prendere in considerazione sia il beneficio della riduzione dei lipidi con l'uso di rosuvastatina nei pazienti affetti da HIV trattati con inibitori delle proteasi sia la possibilità di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina quando si inizia il trattamento con rosuvastatina o se ne aumenta il dosaggio nei pazienti trattati con inibitori delle proteasi. L'uso concomitante con gli inibitori delle proteasi non è raccomandato a meno che non si aggiusti la dose di rosuvastatina (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

#### Malattia interstiziale polmonare

Sono stati riportati casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare con alcune statine, specialmente durante terapie a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Questa si può manifestare con dispnea, tosse non produttiva e peggioramento dello stato di salute generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente stia sviluppando malattia interstiziale polmonare, la terapia con statine deve essere interrotta.

#### Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento con statine. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6 - 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le

linee guida nazionali.

Nello studio JUPITER, la frequenza complessiva di diabete mellito riportata è stata 2,8% nel gruppo trattato con rosuvastatina e 2,3% nel gruppo con placebo, soprattutto nei pazienti con glicemia a digiuno 5,6 – 6,9 mmol/L.

#### Crisi ipertensiva

La sicurezza e l'efficacia di amlodipina nelle crisi ipertensive non è stata stabilita.

#### Pazienti con insufficienza cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela a causa del componente amlodipina. In uno studio clinico a lungo termine, controllato con placebo, in pazienti con grave insufficienza cardiaca (classe III e IV NYHA) amlodipina è stata associata a un maggiore incidenza di casi di edema polmonare rispetto al gruppo trattato con placebo (vedere paragrafo 5.1). I bloccanti dei canali del calcio, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia, poiché possono far aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

#### Uso nella insufficienza renale

Amlodipina può essere usata a dosaggi normali in tali pazienti. Variazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate al grado di compromissione renale. Amlodipina non è dializzabile.

A causa del componente rosuvastatina l'uso di Rosulod in pazienti con insufficienza renale grave è controindicato a tutte le dosi. (Vedere paragrafo 4.3 e 5.2).

#### Lattosio

Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Relativamente al componente rosuvastatina

##### Effetto della co-somministrazione di medicinali sulla rosuvastatina

*Inibitori dei trasportatori proteici:* Rosuvastatina è un substrato per determinati trasportatori proteici inclusi il trasportatore di assorbimento epatico OATP1B1 e il trasportatore di efflusso BCRP. La somministrazione concomitante di rosuvastatina con medicinali che sono inibitori di questi trasportatori proteici può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina e un aumento del rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2, 4.4, e 4.5 Tabella 1).

*Ciclosporina:* durante il trattamento concomitante con rosuvastatina e



ciclosporina i valori di AUC di rosuvastatina sono stati, in media, 7 volte superiori a quelli osservati nei volontari sani (vedere Tabella 1). Rosuvastatina è controindicato nei pazienti trattati contemporaneamente con ciclosporina (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione concomitante non ha avuto effetti sulla concentrazione plasmatica di ciclosporina.

*Inibitori delle proteasi:* sebbene non sia noto l'esatto meccanismo dell'interazione, l'uso concomitante degli inibitori delle proteasi può aumentare fortemente l'esposizione a rosuvastatina (vedere Tabella 1). Per esempio, in uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di 10 mg di rosuvastatina ed una combinazione di due inibitori delle proteasi (300 mg di atazanavir/100 mg di ritonavir) in volontari sani è stata associata con un aumento di circa tre volte e sette volte rispettivamente dell'AUC e della  $C_{max}$  di rosuvastatina allo stato stazionario. L'uso concomitante di rosuvastatina e alcune combinazioni di inibitori delle proteasi può essere preso in considerazione dopo un'attenta valutazione degli aggiustamenti della dose di rosuvastatina sulla base dell'aumento previsto dell'esposizione alla rosuvastatina (vedere paragrafi 4.2, 4.4, e 4.5 Tabella 1).

*Gemfibrozil e altri prodotti ipolipemizzanti:* l'uso concomitante di rosuvastatina e gemfibrozil ha provocato un aumento di 2 volte della  $C_{max}$  e AUC di rosuvastatina (vedere paragrafo 4.4). Sulla base di dati ottenuti da studi specifici di interazione, non sono attese interazioni farmacocinetiche rilevanti con fenofibrato, tuttavia possono verificarsi interazioni farmacodinamiche. Gemfibrozil, fenofibrato, altri fibrati e dosi ipolipemizzanti (uguali o superiori a 1g/die) di niacina (acido nicotinico) aumentano il rischio di miopatia quando somministrati in concomitanza con inibitori della HMG-CoA reduttasi, probabilmente perché possono dare miopatia anche quando vengono somministrati da soli.

*Ezetimibe:* l'uso concomitante di rosuvastatina 10 mg ed ezetimibe 10 mg ha determinato un aumento di 1,2 volte dell'AUC di rosuvastatina nei soggetti ipercolesterolemici (Tabella 1). Tuttavia, un'interazione farmacodinamica, in termini di effetti indesiderati, tra Rosulod ed ezetimibe, non può essere esclusa (vedere paragrafo 4.4).

*Antiacidi:* la somministrazione contemporanea di rosuvastatina e di una sospensione di antiacidi contenente alluminio e idrossido di magnesio ha provocato una diminuzione della concentrazione plasmatica di rosuvastatina di circa il 50%. Questo effetto risultava attenuato quando gli antiacidi venivano somministrati due ore dopo Rosulod. La rilevanza clinica di tale interazione non è stata studiata.

*Eritromicina:* l'uso concomitante di rosuvastatina e di eritromicina ha causato una diminuzione dell'AUC di rosuvastatina del 20% e una diminuzione della  $C_{max}$  del 30%. Tale interazione sembra essere causata dall'aumento della motilità intestinale provocata dall'eritromicina.

**Enzimi del citocromo P450:** I risultati degli studi condotti *in vitro* e *in vivo* dimostrano che rosuvastatina non è né un inibitore né un induttore degli isoenzimi del citocromo P450. Inoltre, rosuvastatina non è un buon substrato per questi isoenzimi. Pertanto, non sono attese interazioni tra farmaci derivanti dal metabolismo mediato dal citocromo P450. Non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti tra rosuvastatina e fluconazolo (un inibitore di CYP2C9 e CYP3A4) o ketoconazolo (un inibitore di CYP2A6 e CYP3A4).

**Interazioni che richiedono aggiustamenti della dose di rosuvastatina (vedere anche Tabella 1):**

Quando è necessario somministrare contemporaneamente rosuvastatina con altri medicinali noti per aumentare l'esposizione alla rosuvastatina, le dosi di rosuvastatina devono essere adattate. La dose massima giornaliera di rosuvastatina deve essere regolata in modo che l'esposizione di rosuvastatina attesa non ecceda quella che si avrebbe verosimilmente con una dose da 40 mg al giorno di rosuvastatina assunta senza medicinali potenzialmente interagenti, ad esempio una dose da 20 mg di rosuvastatina con gemfibrozil (aumento di 1,9 volte), e una dose da 10 mg di rosuvastatina con la combinazione di atazanavir/ritonavir (aumento di 3,1 volte).

**Tabella 1.** Effetti di medicinali co-somministrati sull'esposizione di rosuvastatina (AUC; in ordine decrescente) da studi clinici pubblicati

Farmaco di interazione regime posologico	Regime posologico rosuvastatina	Modifica dell'AUC* di rosuvastatina
Ciclosporina 75 mg BID fino 200 mg BID, 6 mesi	10 mg OD, 10 giorni	7,1-volte ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 giorni	5 mg, dose singola	3,8-volte ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 giorni	10 mg, dose singola	3,1-volte ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 giorni	10 mg, dose singola	2,8-volte ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, dose singola	2,7-volte ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 giorni	5 mg, dose singola	2,6-volte ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg OD, 11 giorni	10 mg, dose singola	2,3-volte ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 giorni	5 mg OD, 7 giorni	2,2-volte ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100	20 mg OD, 7 giorni	2,1-volte ↑

mg BID, 17 giorni		
Clopidogrel 300 mg dose da carico, seguita da 75 mg a 24 ore	20 mg, dose singola	2-volte ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	80 mg, dose singola	1,9-volte ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 giorni	10 mg, dose singola	1,6-volte ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 giorni	10 mg OD, 7 giorni	1,5-volte ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 giorni	10 mg, dose singola	1,4-volte ↑
Dronedarone 400 mg BID	Non disponibile	1,4-volte ↑
Itraconazole 200 mg OD, 5 giorni	10 mg, dose singola	1,4-volte ↑**
Ezetimibe 10 mg OD, 14 giorni	10 mg, OD, 14 giorni	1,2-volte ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 giorni	10 mg, dose singola	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 giorni	40 mg, 7 giorni	↔
Silymarin 140 mg TID, 5 giorni	10 mg, dose singola	↔
Fenofibrato 67 mg TID, 7 giorni	10 mg, 7 giorni	↔
Rifampina 450 mg OD, 7 giorni	20 mg, dose singola	↔
Ketoconazolo 200 mg BID, 7 giorni	80 mg, dose singola	↔
Fluconazolo 200 mg OD, 11 giorni	80 mg, dose singola	↔
Eritromicina 500 mg QID, 7 giorni	80 mg, dose singola	20 % ↓
Baicalina 50 mg TID, 14 giorni	20 mg, dose singola	47 % ↓

\* I dati riportati come modifica di x volte rappresentano un semplice rapporto tra la co-somministrazione e la rosuvastatina da sola. I dati riportati come variazione % rappresentano la differenza % relativa alla rosuvastatina da sola. L'aumento è indicato come "↑" nessuna variazione come "↔", la diminuzione come "↓".

\*\* Diversi studi di interazione sono stati effettuati a differenti dosaggi di rosuvastatina, la tabella mostra il rapporto più significativo  
OD = una volta al giorno; BID = due volte al giorno; TID = tre volte al giorno; QID = Quattro volte al giorno

### Effetto di rosuvastatina sulla co-somministrazione di altri medicinali

**Antagonisti della vitamina K:** come con altri inibitori della HMG-CoA reductasi, l'inizio del trattamento o un aumento del dosaggio di rosuvastatina in pazienti sottoposti a terapia concomitante con antagonisti della vitamina K (ad esempio warfarin o altri anticoagulanti cumarinici) possono provocare un aumento dei valori di INR (International

Normalized Ratio). La sospensione del trattamento o una riduzione del dosaggio di rosuvastatina può comportare una diminuzione dell'INR. In queste situazioni, è opportuno effettuare un monitoraggio appropriato dell'INR.

*Contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva (TOS):* l'uso contemporaneo di rosuvastatina e di contraccettivi orali ha causato un aumento della AUC di etinilestradiolo e di norgestrel rispettivamente del 26% e 34%. Tale aumento dei livelli plasmatici deve essere tenuto in considerazione nella scelta delle dosi di contraccettivo orale. Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti che assumono contemporaneamente rosuvastatina e TOS e pertanto un effetto simile non può essere escluso. Tuttavia, negli studi clinici tale combinazione è stata ampiamente utilizzata nelle donne ed è risultata ben tollerata.

*Altri prodotti medicinali:* sulla base di dati ottenuti da studi specifici di interazione, non sono attese interazioni clinicamente rilevanti con digossina.

*Acido Fusidico:* Il rischio di miopatia, inclusa la rhabdomiolisi, può essere incrementato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico per via sistemica con statine. Il meccanismo di questa interazione (che sia di tipo farmacodinamico o farmacocinetico, o entrambi) non è ancora noto. Ci sono state segnalazioni di casi di rhabdomiolisi (incluso alcuni casi fatali) in pazienti che hanno assunto questa combinazione. Se il trattamento con acido fusidico per via sistemica è necessario, il trattamento con rosuvastatina deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Vedere anche paragrafo 4.4.

#### Relativamente al componente amlodipina

##### *Effetti di altri medicinali su amlodipina*

*Inibitori del CYP3A4:* L'uso concomitante di amlodipina con inibitori del CYP3A4 potenti o moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina che risulta in un aumentato rischio di ipotensione. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento del dosaggio.

*Induttori del CYP3A4:* Al momento della somministrazione concomitante di induttori noti del CYP3A4, la concentrazione plasmatica di amlodipina può variare. Pertanto, deve essere monitorata la pressione sanguigna e deve essere valutato un possibile aggiustamento della dose sia durante sia dopo la somministrazione di farmaci concomitanti, in particolare con forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, *Hypericum perforatum*).

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo

non è raccomandata poiché in alcuni pazienti la biodisponibilità potrebbe aumentare e potenziare conseguentemente l'effetto antipertensivo.

*Dantrolene (infusione):* negli animali, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a iperkaliemia in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio come amlodipina in pazienti soggetti all'ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna.

#### Effetti di amlodipina su altri medicinali

Gli effetti di amlodipina sulla diminuzione della pressione arteriosa si sommano agli effetti della diminuzione della pressione esercitata da altri agenti anti-ipertensivi.

*Tacrolimus:* Sussiste un rischio di aumento dei livelli di tacrolimus nel sangue quando co-somministrato con amlodipina sebbene il meccanismo farmacocinetico dell'interazione non sia completamente noto. Al fine di evitare la tossicità di tacrolimus, la somministrazione di amlodipina in un paziente trattato con tacrolimus richiede il monitoraggio dei livelli di tacrolimus nel sangue e un aggiustamento della dose di tacrolimus ove appropriato.

#### *Inibitori del Target Meccanicistico della Rapamicina (mTOR)*

Gli inibitori di mTOR come sirolimus, temsirolimus e everolimus sono substrati del CYP3A. L'amlodipina è un debole inibitore del CYP3A. Con l'uso concomitante di inibitori di mTOR, l'amlodipina può aumentare l'esposizione degli inibitori mTOR.

*Ciclosporina:* non ci sono studi di interazione tra ciclosporina e amlodipina in volontari sani o in ogni altra popolazione, ad eccezione dei pazienti con trapianto renale nei quali è stato osservato un variabile aumento delle concentrazioni di ciclosporina (intervallo 0% - 40%). Nei pazienti con trapianto renale, trattati con amlodipina, i livelli di ciclosporina dovrebbero essere monitorati e, se necessario, la dose deve essere ridotta.

*Simvastatina:* la co-somministrazione di dosi ripetute di 10 mg di amlodipina con simvastatina 80 mg ha determinato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto a simvastatina da sola. Limitare la dose di simvastatina a 20 mg al giorno in pazienti in terapia con amlodipina.

In studi di interazione clinica, amlodipina non ha influenzato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina o warfarin.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Rosulod è controindicata durante la gravidanza e l'allattamento al seno

(Vedere paragrafo 4.3).

### Gravidanza

Le donne in età fertile devono adottare idonee misure contraccettive. Dal momento che il colesterolo e gli altri derivati della biosintesi del colesterolo sono essenziali per lo sviluppo del feto, il rischio potenziale derivante dall'inibizione dell'HMG-CoA reduttasi supera i vantaggi del trattamento durante la gravidanza. La sicurezza dell'amlodipina durante la gravidanza umana non è stata stabilita. Gli studi sull'animale hanno fornito prove limitate sulla tossicità riproduttiva della rosuvastatina, mentre tossicità riproduttiva è stata osservata ad alte dosi di amlodipina (vedere paragrafo 5.3). Se una paziente rimane incinta durante la terapia con questo medicinale, il trattamento deve essere immediatamente sospeso.

### Allattamento al seno

L'allattamento al seno è controindicato durante la somministrazione di Rosulod.

L'amlodipina viene escreta nel latte materno. La percentuale della dose materna ricevuta dal neonato è stata stimata con un intervallo interquartile del 3 - 7%, con un massimo del 15%. L'effetto dell'amlodipina sui neonati non è noto.

Rosuvastatina è escreta nel latte di ratto. Non ci sono dati disponibili sull'escrezione nel latte materno umano (vedere paragrafo 4.3).

### Fertilità

In alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali calcio sono state osservate modificazioni biochimiche reversibili alla testa degli spermatozoi. I dati clinici riguardanti il potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità sono insufficienti. In uno studio sul ratto sono stati evidenziati effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Rosulod può alterare lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Non sono stati condotti studi per determinare l'effetto di rosuvastatina sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari. Considerate le sue proprietà farmacodinamiche, è comunque improbabile che la rosuvastatina abbia effetti su tale capacità. Occorre considerare che durante il trattamento si possono verificare capogiri quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari.

Amlodipina può alterare lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se i pazienti che assumono amlodipina soffrono di capogiri, cefalea, affaticamento o nausea, la loro capacità di reazione può essere compromessa. Si raccomanda cautela.

#### 4.8 Effetti indesiderati

- Molto comune ( $\geq 1/10$ )
- Comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- Non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )
- Raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )
- Molto raro ( $< 1/10.000$ )
- Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

#### Lista tabellare delle reazioni avverse

MedDRA Classificazione per sistemi e organi	Effetti indesiderati	Frequenza	
		Rosuvastatina	Amlodipina
Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucocitopenia, trombocitopenia	-	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario	Trombocitopenia	Raro	-
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Reazioni allergiche	-	Molto raro
Patologie endocrine	Reazioni di ipersensibilità incluso angioedema.	Raro	-
Disturbi psichiatrici	Iperglicemia	-	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	Diabete mellito <sup>1</sup>	Comune	-
	Disturbi del sonno (insonnia, incubi), depressione	Non noto	Non comune
	Cambiamenti d'umore (inclusa ansia)	-	Non comune
	Confusione	-	Raro
	Capogiri, cefalea	Comune	Comune
	Sincope	-	Non comune
	Sonnolenza	-	Comune
	Tremore, disgeusia, ipoestesia, parestesia	-	Non comune
	Ipertonia	-	Molto raro
	Neuropatia periferica	Non noto	Molto raro
	Polineuropatia, perdita di memoria	Molto raro	-
Patologie dell'occhio	Disturbi della vista (inclusa diplopia)	-	Comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito	-	Non comune

Patologie cardiache	Palpitazioni	-	Comune
	Aritmia, (inclusa bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)	-	Non comune
	Infarto del miocardio		Molto raro
Patologie vascolari	Vampate di calore	-	Comune
	Ipotensione	-	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Vasculite	-	Molto raro
	Dispnea	Non noto	Non comune
	Rinite	-	Non comune
Patologie gastrointestinali	Tosse	Non noto	Non comune
	Alterazioni delle abitudini intestinali (inclusa diarrea e costipazione)	-	Comune
	Vomito		Non comune
	Dolore addominale	Comune	Comune
	Nausea	Comune	Comune
	Dispepsia	-	Comune
	Bocca secca	-	Non comune
	Gastrite, iperplasia gengivale	-	Molto raro
	Costipazione	Comune	-
Patologie epatobiliari	Pancreatite	Raro	Molto raro
	Diarrea	Non noto	-
	Epatite	Molto raro	Molto raro
	Ittero	Molto raro	Molto raro
	Aumento delle transaminasi epatiche	Raro	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia	-	Non comune
	Porpora, discromia cutanea, iperidrosi, esantema	-	Non comune
	Angioedema, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, edema di Quincke, fotosensibilità	-	Molto raro
	Rash	Non comune	Non comune
	Prurito	Non comune	Non comune
	Orticaria	Non comune	Non comune



	Sindrome di Stevens-Johnson	Non noto	Molto raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Necrolisi epidermica tossica	-	Non noto
	Gonfiore alle caviglie	-	Comune
	Mal di schiena	-	Non comune
	Crampi muscolari	-	Comune
	Mialgia	Comune	Non comune
	Miopatia (inclusa miosite)	Raro	-
Patologie renali e urinarie	Rabdomiolisi	Raro	-
	Artralgia	Molto raro	Non comune
	Miopatia necrotizzante immuno-mediata	Non noto	-
	Patologie dei tendini, a volte complicate da rottura	Non noto	-
	Disturbi della minzione, nicturia, aumento della frequenza urinaria	-	Non comune
	Ematuria	Molto raro	-
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disturbi della potenza (impotenza)	-	Non comune
	Ginecomastia	Molto raro	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Comune	Comune
	Affaticabilità	-	Comune
	Edema	Non noto	Molto comune
Esami diagnostici	Dolore al petto, dolore, malessere	-	Non comune
	Incremento ponderale, decremento ponderale	-	Non comune

<sup>1</sup> La frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, livelli aumentati di trigliceridi, storia di ipertensione).

Per amlodipina sono stati riportati casi eccezionali di sindrome extrapiramidale.

Come con gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, l'incidenza di reazioni avverse da farmaco tende ad essere dose-dipendente.

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

*Effetti a carico del rene:* in pazienti trattati con rosuvastatina è stata riscontrata proteinuria, per lo più di origine tubulare, rilevata con il

dipstick test. Il passaggio delle proteine nelle urine da assenza di proteine o tracce a ++ ed oltre è stato riscontrato in meno dell'1% dei pazienti talora durante il trattamento con 10 e 20 mg ed in circa il 3% dei pazienti trattati con 40 mg. Un minore aumento nel passaggio da assenza o tracce a + è stato osservato con la dose di 20 mg. Nella maggior parte dei casi, la proteinuria diminuisce o scompare spontaneamente con il proseguire della terapia. Dall'analisi dei dati provenienti da studi clinici e dall'esperienza post-marketing non è stato identificato ad oggi alcun nesso di causalità tra proteinuria e malattia renale acuta o progressiva.

Ematuria è stata osservata in pazienti trattati con rosuvastatina e i dati derivanti dagli studi clinici dimostrano che il numero di eventi è basso.

*Effetti a carico della muscolatura scheletrica:* nei pazienti trattati con rosuvastatina, a tutte le dosi ed in particolare alle dosi >20 mg, sono stati riportati effetti a carico della muscolatura scheletrica, es. mialgia, miopatia (inclusa miosite) e, raramente, rhabdomiolisi con e senza insufficienza renale acuta.

Un aumento dose-correlato dei livelli di CK è stato osservato in pazienti che assumevano rosuvastatina; nella maggior parte dei casi, si trattava di aumenti lievi, asintomatici e transitori. In caso di alti livelli di CK (> 5xULN), il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.4).

*Effetti a carico del fegato:* come con gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, in un numero ridotto di pazienti in terapia con rosuvastatina è stato osservato un aumento dose-correlato delle transaminasi; nella maggior parte dei casi si trattava di un aumento lieve, asintomatico e transitorio.

Con alcune statine sono stati riportati i seguenti eventi avversi:

- disfunzioni sessuali
- casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, specialmente con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)

La frequenza di rhabdomiolisi, di eventi renali gravi e di eventi epatici gravi (che consistono prevalentemente nell'aumento delle transaminasi epatiche) è più elevata con la dose da 40 mg.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

## **4.9 Sovradosaggio**

## Sintomi

I dati disponibili suggeriscono che un forte sovradosaggio con amlodipina può provocare eccessiva vasodilatazione periferica e una possibile tachicardia riflessa. È stata osservata ipotensione sistemica marcata e probabilmente prolungata fino ad includere casi di shock ad esito fatale.

## Trattamento

In caso di sovradosaggio, il trattamento con Rosuvastatina e Amlodipina Aristo deve essere interrotto e si deve instaurare un trattamento sintomatico e devono essere istituite le necessarie misure di supporto. La funzionalità epatica e i livelli di CK devono essere monitorati.

Un'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio da amlodipina richiede un supporto cardiovascolare attivo, incluso il monitoraggio frequente della funzionalità cardiaca e respiratoria, il sollevamento delle estremità ed un'attenzione al volume dei fluidi circolanti e della diuresi.

Per il ripristino del tono vascolare e della pressione arteriosa può essere di aiuto un vasocostrittore, a patto che non vi siano controindicazioni per il suo impiego. La somministrazione per via endovenosa di gluconato di calcio può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

In alcuni casi può essere utile eseguire la lavanda gastrica. In volontari sani è stato evidenziato che la somministrazione di carbone vegetale fino a due ore dopo l'assunzione di 10 mg di amlodipina, riduce in maniera significativa la velocità di assorbimento di amlodipina.

Dal momento che amlodipina si lega fortemente alle proteine plasmatiche, è verosimile che la dialisi non apporti beneficio. L'emodialisi della rosuvastatina non è ritenuta essere di utilità.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della HMG CoA reduttasi, alter combinazioni, codice ATC: C10BX09.

#### Rosuvastatina

Rosuvastatina è un inibitore selettivo e competitivo della HMG-CoA reduttasi, l'enzima limitante la velocità di conversione da 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A in mevalonato, un precursore del colesterolo. Il sito primario di azione della rosuvastatina è il fegato, l'organo bersaglio per l'abbassamento del colesterolo.

Rosuvastatina aumenta il numero di recettori epatici per le LDL presenti sulla superficie cellulare, con conseguente aumentata captazione e

catabolismo delle LDL e inibisce la sintesi epatica di VLDL, riducendo di conseguenza il numero totale di particelle VLDL ed LDL.

### Amlodipina

Amlodipina è un inibitore dell'afflusso degli ioni di calcio appartenente al gruppo delle diidropiridine (bloccanti attivi sui canali lenti o antagonisti degli ioni di calcio) ed inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio nella muscolatura liscia miocardica ed in quella vascolare.

Il meccanismo dell'azione antipertensiva di amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vascolare. L'esatto meccanismo di azione che determina l'effetto antianginoso di amlodipina non è ancora del tutto noto, ma amlodipina riduce il carico ischemico totale in base alle seguenti due azioni:

1. Amlodipina dilata le arteriole periferiche riducendo così le resistenze periferiche totali (postcarico) nei confronti delle quali il cuore lavora. Poiché la frequenza cardiaca rimane stabile, questa riduzione di lavoro cardiaco si traduce in una diminuzione della richiesta di ossigeno e del consumo di energia da parte del miocardio.
2. Il meccanismo di azione di amlodipina probabilmente determina anche la dilatazione delle principali arterie coronarie e delle arteriole coronariche, sia nelle regioni normalmente irrorate che in quelle ischemiche. Questa dilatazione aumenta l'apporto di ossigeno al miocardio in pazienti con spasmo coronarico (angina di Prinzmetal o variante).

Nei pazienti ipertesi una dose singola giornaliera determina una riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa, sia in clinostatismo che in ortostatismo, ancora evidente a 24 ore di distanza dalla somministrazione. A causa della graduale insorgenza dell'effetto, l'ipotensione acuta non rappresenta un evento legato alla somministrazione di amlodipina.

Nei pazienti con angina, una singola somministrazione giornaliera di amlodipina aumenta il tempo di esercizio totale, il tempo di insorgenza di un attacco anginoso, il tempo di comparsa del sottoslivellamento di 1 mm del segmento S-T, e diminuisce la frequenza degli attacchi anginosi ed il consumo di nitroglicerina.

Il trattamento con amlodipina non si associa ad alcun effetto metabolico indesiderato o ad alterazioni del profilo dei lipidi plasmatici; amlodipina è idonea per l'impiego in pazienti affetti da malattie concomitanti come asma, diabete e gotta.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento/distribuzione

### *Rosuvastatina/Amlodipina*

La velocità e l'entità dell'assorbimento di Rosulod sono equivalenti alla biodisponibilità della rosuvastatina e amlodipina quando sono somministrate come singole compresse. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione simultanea di 10 mg di amlodipina ha causato rispettivamente un incremento di circa 1,2 e 1,1 della  $C_{max}$  e della AUC della rosuvastatina.

### *Rosuvastatina*

La concentrazione plasmatica massima di rosuvastatina viene raggiunta dopo circa 5 ore dalla somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta è di circa il 20%.

La rosuvastatina è ampiamente estratta dal circolo a livello del fegato, che rappresenta il sito primario di sintesi del colesterolo e di eliminazione dell'LDL-C. Il volume di distribuzione di rosuvastatina è di circa 134 L. Circa il 90% di rosuvastatina è legato alle proteine plasmatiche, prevalentemente all'albumina.

### *Amlodipina*

Dopo assunzione orale di dosi terapeutiche, amlodipina viene ben assorbita, con livelli di picco plasmatico entro le 6-12 ore dalla somministrazione. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra il 64 e l'80%. Il volume di distribuzione è di circa 21 l/kg. Studi *in vitro* hanno evidenziato che circa il 97,5% dell'amlodipina circolante è legata alle proteine plasmatiche. La biodisponibilità di amlodipina non è modificata dall'assunzione di cibo.

### Biotrasformazione, eliminazione

#### *Rosuvastatina*

La rosuvastatina viene metabolizzata in maniera limitata (circa il 10%). Studi sul metabolismo *in vitro* su epatociti umani indicano che rosuvastatina non è un buon substrato per il metabolismo mediato dal citocromo P450. Il principale isoenzima coinvolto è il CYP2C9, mentre 2C19, 3A4 e 2D6 sono coinvolti in misura minore. I principali metaboliti identificati sono i metaboliti N-desmetil e lattone. Il metabolita N-desmetil è meno attivo di rosuvastatina di circa il 50%, mentre la forma lattonica è considerata clinicamente inattiva. Rosuvastatina è responsabile per più del 90% dell'attività di inibizione dell'HMG-CoA reduttasi circolante. La rosuvastatina viene eliminata nelle feci per circa il 90% in forma immodificata (comprendente sia la parte di sostanza attiva assorbita che quella non assorbita), mentre la parte rimanente viene escreta nelle urine. Circa il 5% viene escreto nelle urine in forma immodificata. L'emivita plasmatica è di circa 20 ore e non aumenta con l'aumentare del dosaggio. La media geometrica della clearance plasmatica è di circa 50 litri/ora (coefficiente di variazione 21,7%). Come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, la captazione epatica di rosuvastatina coinvolge il trasportatore di membrana OATP-C. Questo trasportatore è importante per l'eliminazione epatica di rosuvastatina.

### *Amlodipina*

L'emivita plasmatica di eliminazione calcolata nella fase terminale è di circa 35-50 ore, ed è coerente con il dosaggio di una somministrazione al giorno. Amlodipina è ampiamente metabolizzata nel fegato in composti inattivi con il 10% del composto originario ed il 60% di metaboliti eliminati attraverso le urine.

### Linearità/non-linearità

L'esposizione sistemica di rosuvastatina aumenta in proporzione alla dose. I parametri farmacocinetici non si modificano dopo somministrazione di dosi multiple.

### Popolazioni speciali:

#### *Età e sesso*

Non è stato riscontrato alcun effetto clinicamente rilevante dell'età o del sesso sulla farmacocinetica di rosuvastatina negli adulti. La farmacocinetica di rosuvastatina nei bambini e negli adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote sembra essere simile a quella nei volontari adulti.

L'intervallo di tempo entro cui viene raggiunto il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina in pazienti anziani e in soggetti più giovani è simile. Nei pazienti anziani la clearance di amlodipina tende a diminuire con conseguente aumento dell'AUC e dell'emivita di eliminazione. Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia sono stati rilevati aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione, in linea con quelli attesi per questa popolazione di pazienti presa in esame.

#### *Etnia*

Studi di farmacocinetica dimostrano un aumento di circa 2 volte dei valori mediani di AUC e  $C_{max}$  di rosuvastatina nei soggetti asiatici (giapponesi, cinesi, filippini, vietnamiti e coreani) confrontati con la popolazione occidentale caucasica. I soggetti asiatici-indiani mostrano un innalzamento di circa 1,3 volte dei valori mediani di AUC e  $C_{max}$ . Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato differenze clinicamente rilevanti nei profili farmacocinetici tra i gruppi caucasici e neri.

#### *Compromissione della funzionalità renale*

In uno studio condotto in soggetti con diverso grado di compromissione della funzionalità renale, la presenza di una patologia renale da lieve a moderata non ha avuto alcuna influenza sulle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina o del metabolita N-desmetil. In soggetti affetti da grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina <30 ml/min) si è riscontrato un aumento della concentrazione plasmatica di 3 volte e del metabolita N-desmetil di 9 volte rispetto ai volontari sani. In soggetti in emodialisi, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di rosuvastatina erano circa il 50% maggiori rispetto a quelle dei volontari sani.

### *Compromissione epatica*

In uno studio condotto su soggetti con diverso grado di compromissione della funzionalità epatica, non è stata rilevata alcuna evidenza di un'aumentata esposizione a rosuvastatina in soggetti con punteggio Child-Pugh di 7 o inferiore. Tuttavia, in due soggetti con punteggio Child-Pugh di 8 e 9 è stato riscontrato un aumento dell'esposizione sistemica di almeno 2 volte rispetto ai soggetti con punteggi Child-Pugh più bassi. Non vi è esperienza in soggetti con punteggio Child-Pugh > 9.

Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con compromissione epatica. I pazienti con insufficienza epatica hanno una ridotta clearance di amlodipina con conseguente maggiore emivita ed un aumento dell'AUC di circa il 40-60%.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Rosuvastatina

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità e potenziale carcinogenico. Test specifici per gli effetti sull'hERG non sono stati valutati. Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma viste negli animali a livelli di esposizione simili a quelli clinici, sono state le seguenti: in studi di tossicità a dosi ripetute sono state osservate modifiche istopatologiche del fegato, probabilmente a causa dell'azione farmacologica di rosuvastatina, sono state osservate nel topo, nel ratto ed in minor misura effetti sulla cistifellea nei cani, ma non nelle scimmie. In aggiunta è stata osservata tossicità testicolare nelle scimmie e nei cani ai dosaggi più alti. La tossicità riproduttiva è stata evidente nei ratti, con cucciolate di ridotte dimensioni, peso e sopravvivenza del cucciolo, osservata alle dosi tossiche materne, dove esposizioni sistemiche sono state diverse volte superiori al livello terapeutico di esposizione.

### Amlodipina

#### *Tossicologia riproduttiva*

Studi sulla riproduzione condotti in ratti e topi hanno evidenziato un ritardo nel parto, una durata maggiore del travaglio e ridotta sopravvivenza dei piccoli con dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo espressa in mg/kg.

#### *Riduzione della fertilità*

Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (pari a 8 volte la dose massima di 10 mg raccomandata nell'uomo, espressa in mg/m<sup>2</sup> \*). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose comparabile a quella somministrata nell'uomo (espressa in mg/kg), ha mostrato una diminuzione di testosterone e di ormoni follicolo-stimolanti nel plasma, così come una riduzione della densità spermatica e del numero di spermatozoi maturi e delle cellule del

Sertoli.

#### *Carcinogenesi, mutagenesi*

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno mostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte la dose clinica massima raccomandata di 10 mg su base mg/m<sup>2</sup> \* e per i topi simile a tale dose massima raccomandata) era vicina alla massima dose tollerata dai topi ma non dai ratti.

Studi sulla mutagenesi non hanno evidenziato effetti associati ad amlodipina né a livello genetico né cromosomico.

\*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Contenuto delle capsule:* amido di mais, amido pregelatinizzato, cellulosa microcristallina, crospovidone tipo A, sodio stearil fumarato

*Rivestimento delle capsule:* gelatina, biossido di titanio (E 171)

*Inchiostro rosso:* gommalacca (E9404), glicole propilenico (E1520), soluzione forte di ammoniaca (E527), ossido di ferro rosso (E172), idrossido di potassio (E525)

*Inchiostro verde:* gommalacca (E9404), biossido di titanio (E171), indigo carmine, lacca di alluminio (E132), ossido di ferro giallo (E172), soluzione forte di ammoniaca (E527), glicole propilenico (E1520)

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

### **6.3 Periodo di validità**

30 mesi

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di Poliamide-Alluminio-PVC (laminato) e lamina di alluminio: 14 e



30capsule, in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8-10,  
13435 Berlino,  
Germania

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

046746018 - "10 MG + 5 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE IN BLISTER  
PA/AL/PVC/AL

046746020 - "10 MG + 5 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER  
PA/AL/PVC/AL

046746032 - "10 MG + 10 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE IN BLISTER  
PA/AL/PVC/AL

046746044 - "10 MG + 10 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER  
PA/AL/PVC/AL

046746057 - "20 MG + 5 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE IN BLISTER  
PA/AL/PVC/AL

046746069 - "20 MG + 5 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER  
PA/AL/PVC/AL

046746071 - "20 MG + 10 MG CAPSULE RIGIDE" 14 CAPSULE IN BLISTER  
PA/AL/PVC/AL

046746083 - "20 MG + 10 MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER  
PA/AL/PVC/AL

## **9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 10.08.2018

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**