

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valsaros 10 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película

Valsaros 20 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película

Valsaros 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película

Valsaros 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

*Valsaros 10 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película:*

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 80 mg de valsartán.

*Valsaros 20 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película:*

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 80 mg de valsartán.

*Valsaros 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película:*

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 160 mg de valsartán.

*Valsaros 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película:*

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 160 mg de valsartán.

Excipientes con efecto conocido:

	10 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película	20 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película	10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película	20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película
lactosa	85,50 mg	171,00 mg	180,89 mg	171,00 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Valsaros 10 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película: comprimidos recubiertos con película de color rosa oscuro, redondos, ligeramente biconvexos, con bordes biselados, marcados con K4 en una cara del comprimido. Diámetro del comprimido: 8,7 – 9,3 mm.

Valsaros 20 mg/80 mg comprimidos recubiertos con película: comprimidos recubiertos con película de color rosa oscuro, en forma de cápsula, ligeramente biconvexos, marcado con K3 en una cara del comprimido. Dimensiones del comprimido: 14,7 – 15,3 mm x 6,7-7,3 mm.

Valsaros 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película: comprimidos recubiertos con película de color rosa oscuro, ovalados, biconvexos, marcados con K2 en una cara del comprimido. Dimensiones del comprimido: 16,7 – 17,3 mm x 7,7-8,3 mm.

Valsaros 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película: comprimidos recubiertos con película de color amarillo marrón claro, ovalados, biconvexos, marcados con K1 en una cara del comprimido. Dimensiones del comprimido: 16,7 – 17,3 mm x 7,7-8,3 mm.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1. Indicaciones terapéuticas**

Valsaros está indicado como tratamiento de sustitución en aquellos pacientes que están adecuadamente controlados con valsartán y rosuvastatina administrados de forma concomitante, a la misma dosis que en la combinación para el tratamiento de hipertensión en pacientes adultos para los que se estima un alto riesgo de sufrir eventos cardiovasculares (para la prevención de los eventos cardiovasculares mayores) o que presenten alguna de las siguientes condiciones:

- Hipercolesterolemia primaria (tipo IIa incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta (tipo IIb),
- Hipercolesterolemia familiar homocigótica.

### **4.2. Posología y forma de administración**

#### Posología

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

La dosis recomendada de Valsaros es de un comprimido al día.

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

Antes de cambiar a Valsaros los pacientes deben ser controlados con dosis estables de los monocomponentes tomados al mismo tiempo. La dosis de Valsaros se debe basar en las dosis de los componentes individuales de la combinación en el momento del cambio.

Si se requiere el cambio de posología para cualquiera de los principios activos de la combinación fija debido a cualquier razón (por ejemplo, enfermedades relacionadas con diagnóstico reciente, cambio en la condición del paciente o debido a la interacción del fármaco), deben utilizarse de nuevo los componentes individuales para determinar la posología.

#### Información adicional para poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

No se requiere ningún ajuste de dosis.

##### Pacientes con insuficiencia renal

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

El uso de Valsaros en pacientes con insuficiencia renal grave está contraindicado para todas las dosis (ver sección 4.3 y sección 5.2).

No se requieren ajustes de dosis para pacientes adultos con aclaramiento de la creatinina > 10 ml/min (ver secciones 4.4 y 5.2). El uso concomitante de valsartán con aliskireno está contraindicado en pacientes con disfunción renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver sección 4.3).

#### Pacientes con insuficiencia hepática

No hubo un aumento en la exposición sistémica a la rosuvastatina en pacientes con Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, se ha observado un aumento de la exposición sistémica en pacientes con Child-Pugh de 8 y 9 (ver sección 5.2). En estos pacientes se debe considerar una evaluación de la función renal (ver sección 4.4). No hay experiencia en pacientes con puntuaciones de Child-Pugh por encima de 9. Valsaros está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3), daño hepático grave, cirrosis biliar y en pacientes con colestasis (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). En pacientes con daño hepático de leve a moderado sin colestasis, la dosis de valsartán no debe exceder los 80 mg.

#### Raza

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

#### Polimorfismos genéticos

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

#### Tratamiento concomitante

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

#### Población pediátrica

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

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los demás excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere 3 veces el límite superior normal (LSN).
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- Miopatía.

- Uso concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5)
- Tratamiento concomitante con ciclosporina.
- Durante el embarazo y la lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados.
- Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.

El uso concomitante de valsartán con medicamentos que contengan aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1).

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

##### Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis más elevadas de rosuvastatina, en particular 40 mg, siendo transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. La proteinuria no ha demostrado ser predictiva de la enfermedad renal aguda o progresiva (ver sección 4.8). La frecuencia de notificación de eventos renales graves en el uso post-comercialización es superior en la dosis de 40 mg. Se debe considerar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de los pacientes tratados con dosis de 30 ó 40 mg.

Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 10 ml/min ni en pacientes sometidos a diálisis, por lo que valsartán debe utilizarse con precaución en estos pacientes. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina >10 ml/min (ver secciones 4.2 y 5.2).

El uso concomitante de ARAs – incluyendo valsartán – o de IECAs con aliskireno está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.3 y 4.5).

##### Bloqueo Dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

Existen evidencias de que el uso concomitante de los inhibidores-ECA, bloqueantes del receptor de angiotensina II o aliskireno aumentan el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y descenso de la función renal (incluyendo fallo renal agudo). No se recomienda por tanto el bloqueo dual de SRAA mediante el uso combinado de los inhibidores-ECA, bloqueantes del receptor angiotensina II o aliskireno (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si el tratamiento con bloqueo dual se considera absolutamente necesario, sólo debe ocurrir bajo la supervisión de un especialista y estar sujeto a una estrecha vigilancia de la función renal, electrolitos y presión sanguínea.

Los inhibidores-ECA y los bloqueantes del receptor de angiotensina II no se deben usar de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

##### Estenosis de la arteria renal

No se ha establecido la seguridad de valsartán en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis en pacientes con un único riñón.

La administración a corto plazo de valsartán a doce pacientes con hipertensión renovascular secundaria a estenosis unilateral de la arteria renal no indujo cambios significativos en la hemodinámica renal, la creatinina sérica ni el nitrógeno ureico en sangre (BUN). Sin embargo, dado que otros agentes que alteran el sistema renina-angiotensina pueden incrementar la urea en sangre y la creatinina sérica en los pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal, se recomienda monitorizar la función renal cuando se trata a estos pacientes con valsartán.

##### Trasplante renal

Actualmente no existe experiencia sobre la seguridad de uso de valsartán en pacientes que hayan sufrido recientemente un trasplante renal.

### Hiperpotasemia

No se recomienda el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros agentes que puedan aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.). Debe realizarse e la monitorización de los niveles de potasio cuando sea apropiado.

### Pacientes con depleción de sodio y/o volumen

Los pacientes con una depleción grave de sodio y/o volumen, como los que reciben dosis elevadas de diuréticos, pueden experimentar, en casos raros, una hipotensión sintomática después de comenzar el tratamiento con valsartán. La depleción de sodio y/o volumen deberá corregirse antes del tratamiento con valsartán; por ejemplo reduciendo la dosis del diurético.

### Efectos músculo esqueléticos

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

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la tasa de notificación de rabdomiólisis asociada con rosuvastatina en el uso post-comercialización es mayor a la dosis de 40 mg.

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

### *Medición de creatina quinasa*

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

### *Antes del tratamiento*

Valsaros, como ocurre con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se debe prescribir con precaución en pacientes con factores de predisposición a la miopatía / rabdomiólisis. Tales factores incluyen:

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

En estos pacientes se debe considerar el riesgo del tratamiento en relación con un posible beneficio y se recomienda el seguimiento clínico. Si los niveles de CK son significativamente elevados al inicio del estudio (> 5x LSN) no se debe iniciar el tratamiento.

### *Durante el tratamiento*

Se debe pedir a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Se deben medir los niveles de CK en estos pacientes. En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados ( $>5x$  LSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son  $\leq 5x$  LSN), se debe interrumpir el tratamiento. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces se puede considerar el re-establecimiento del tratamiento con Valsaros o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo un seguimiento preciso. El seguimiento rutinario de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada. Se han notificado casos muy raros de miopatía necrotizante inmunitaria (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida la rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal y unos niveles elevados de creatina cinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas. Pueden ser necesarias pruebas neuromusculares y serológicas adicionales.

En los ensayos clínicos no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en el reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibríco incluido gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos tipo azol, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Valsaros y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos por el uso concomitante de Valsaros con fibratos o niacina se debe sopesar cuidadosamente frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones. La dosis de 30 y 40 mg están contraindicadas con el uso concomitante de un fibrato (ver secciones 4.5 y 4.8).

Valsaros no debe ser coadministrado con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días siguientes a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes donde el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). Se debe aconsejar al paciente que busque consejo médico inmediatamente si experimenta cualquier síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

El tratamiento con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando se necesite ácido fusídico sistémico de forma prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de coadministrar Valsaros y ácido fusídico sólo debe considerarse caso por caso y bajo una estrecha supervisión médica.

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

### Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas graves con rosuvastatina, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos y síntomas que sugieran esta reacción, se debe suspender el tratamiento con rosuvastatina inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo.



Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o DRESS con el uso de rosuvastatina, el tratamiento con rosuvastatina no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento.

#### Efectos hepáticos

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

Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y 3 meses después de iniciado el tratamiento con Valsaros. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento con Valsaros o reducir la dosis. La frecuencia de notificaciones de acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en un aumento de las transaminasas séricas) durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

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

#### Raza

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

#### Inhibidores de la proteasa

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

#### Enfermedad pulmonar intersticial

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

#### Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual es apropiado que haya un cuidado convencional de la diabetes. Este riesgo, sin embargo, está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por tanto no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión) deben ser controlados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

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

### Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no deben ser tratados con valsartán ya que su sistema renina-angiotensina no está activado.

### Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Como con todos los vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva (CMHO).

### Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

### Antecedentes de angioedema

En pacientes tratados con valsartán se ha notificado angioedema, incluyendo hinchazón de la laringe y glotis, que causa una obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua; algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros fármacos, incluyendo inhibidores de la ECA. Valsartán debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen angioedema y Valsartán no debe volver a administrarse en estos pacientes.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente "exento de sodio".

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

### Relacionado con Valsartán

No se han llevado a cabo estudios de interacción con Valsartán y otros medicamentos.

### Relacionado con el componente valsartán

#### *Bloqueo Dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRA) con ARAs, IECA o aliskireno:*

Los datos de ensayos clínicos demuestran que el bloqueo doble por el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) debido al uso combinado de los inhibidores-ECA, bloqueantes del receptor angiotensina II o aliskireno está asociado con una mayor frecuencia de reacciones adversas como hipotensión, hiperpotasemia y descenso de la función renal (incluyendo fallo renal agudo) en comparación con el uso de un agente único sistema renina-angiotensina-aldosterona (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

### Uso concomitante no recomendado

#### *Litio*



Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de sus efectos tóxicos durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA. Debido a la ausencia de experiencia en el uso concomitante de valsartán y litio, no se recomienda esta combinación. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda un seguimiento de cerca de los niveles séricos de litio.

*Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio*

Si se considera necesario el uso de un medicamento que afecte a los niveles de potasio en combinación con valsartán, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

#### Precauciones necesarias con el uso concomitante

*Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos*

Cuando se administran simultáneamente antagonistas de la angiotensina II con AINEs, puede atenuarse el efecto antihipertensivo. Asimismo, la administración concomitante de antagonistas de la angiotensina II y AINEs puede aumentar el riesgo de empeoramiento de la función renal y un aumento del potasio sérico. Por ello, se recomienda monitorizar la función renal al inicio del tratamiento, así como una adecuada hidratación del paciente.

#### Transportadores

Los datos in vitro indican que valsartán es un sustrato del transportador de la captación hepática OATP1B1/OATP1B3 y del transportador del flujo de salida de MRP2. La relevancia clínica de este descubrimiento es desconocida. La administración concomitante de inhibidores del transportador de captación (por ejemplo rifampicina, ciclosporina) o del transportador del flujo de salida (por ejemplo, ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica a valsartán. Se deberá tener especial cuidado al iniciar o finalizar el tratamiento concomitante con estos fármacos.

#### Otros

En estudios de interacción farmacológica con valsartán, no se han hallado interacciones clínicamente significativas con valsartán ni con ninguna de las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino y glibenclamida.

#### Población pediátrica

En la hipertensión en niños y adolescentes, donde son frecuentes anomalías renales subyacentes, se recomienda precaución con el uso concomitante de valsartán y otras sustancias que inhiben el sistema renina angiotensina aldosterona, el cual puede aumentar los niveles de potasio en suero. Debe controlarse cuidadosamente la función renal y el potasio en suero.

#### Relacionado con el componente rosuvastatina

##### Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la rosuvastatina

*Inhibidores transportadoras:* Rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un

aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía (véanse las secciones 4.2, 4.4 y 4.5 Tabla 1).

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

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

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

*Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol:* La administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la C<sub>max</sub> y el AUC de la rosuvastatina (ver sección 4.4).

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. Las dosis de 30 mg y 40 mg están contraindicadas con el uso concomitante de un fibrato (ver secciones 4.3 y 4.4). Estos pacientes deberán empezar con la dosis de 5 mg.

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

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

*Eritromicina:* El uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC(0-t) y una disminución del 30% de la C<sub>max</sub> de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

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

sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre la rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

*Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver también Tabla 1):* Cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis de rosuvastatina. Empezar con una dosis de 5 mg de rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado de la exposición (AUC) es de aproximadamente el doble o más. La dosis máxima diaria de rosuvastatina se ajustará de modo que no sea probable que la exposición prevista a la rosuvastatina sea mayor que la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos que interaccionen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces) y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en combinación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

**Ticagrelor:** Ticagrelor puede causar insuficiencia renal y puede afectar la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. En algunos casos, la coadministración de ticagrelor y rosuvastatina dio lugar a una disminución de la función renal, aumento del nivel de CPK y rabiomiólisis. Se recomienda controlar la función renal y la CPK mientras se toma ticagrelor y rosuvastatina de forma concomitante.

Si el medicamento aumenta el AUC de rosuvastatina en menos de dos veces, no será necesario disminuir la dosis inicial, pero se debe tener precaución si se aumenta la dosis de rosuvastatina por encima de 20 mg.

**Tabla 1. Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la exposición a la rosuvastatina (AUC; con objeto de disminuir la magnitud) en los ensayos clínicos publicados**

<b>Aumento de dos o más veces del AUC de rosuvastatina</b>		
<b>Posología del medicamento con el que interacciona</b>	<b>Posología de rosuvastatina</b>	<b>Variación en el AUC de rosuvastatina*</b>
<b>Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg- 100 mg- 100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) una vez al día durante 15 días</b>	10 mg, dosis única	↑ 7.4 veces
<b>Ciclosporina 75 mg dos veces al día a 200 mg al día dos veces al día durante 6 meses</b>	10 mg una vez al día, 10 días	↑ 7.1 veces
<b>Darolutamida 600 mg dos veces al día, 5 días</b>	5 mg, dosis única	↑ 5.2 veces
<b>Regorafenib 160 mg, una vez al día 14 días</b>	5 mg, dosis única	↑ 3.8 veces
<b>Atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg una vez al día, 8 días</b>	10 mg, dosis única	↑ 3.1 veces
<b>Velpatasvir 100 mg una vez al día</b>	10 mg, dosis única	↑ 2.7 veces

<b>Ombitasvir 25 mg/ paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg una vez al día/ dasabuvir 400 mg dos veces al día, 14 días</b>	5 mg, dosis única	↑ 2.6 veces
<b>Grazoprevir 200 mg/ elbasvir 50 mg una vez al día, 11 días</b>	10 mg, dosis única	↑ 2.3 veces
<b>Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día 7 días</b>	5 mg una vez al día, 7 días	↑ 2.2 veces
<b>Lopinavir 400 mg/ ritonavir 100 mg dos veces al día, 17 días</b>	20 mg una vez al día, 7 días	↑ 2.1 veces
<b>Clopidogrel 300 mg 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas</b>	20 mg, dosis única	↑ 2 veces

#### Aumento de menos de 2 veces del AUC de rosuvastatina

<b>Posología del medicamento con el que interacciona</b>	<b>Posología de rosuvastatina</b>	<b>Variación en el AUC de rosuvastatina*</b>
<b>Gemfibrozilo 600 mg dos veces al día, 7 días</b>	80 mg, dosis única	↑ 1.9 veces
<b>Eltrombopag 75 mg una vez al día, 5 días</b>	10 mg, dosis única	↑ 1.6 veces
<b>Darunavir 600 mg/ ritonavir 100 mg dos veces al día, 7 días</b>	10 mg una vez al día, 7 días	↑ 1.5 veces
<b>Tipranavir 500 mg/ ritonavir 200 mg dos veces al día, 11 días</b>	10 mg, dosis única	↑ 1.4 veces
<b>Dronedarona 400 mg dos veces al día</b>	No disponible	↑ 1.4 veces**
<b>Itraconzaol 200 mg una vez al día, 5 días</b>	10 mg una vez al día, 14 días	↑ 1.2 veces**

#### Disminución del AUC de rosuvastatina

<b>Posología del medicamento con el que interacciona</b>	<b>Posología de rosuvastatina</b>	<b>Variación en el AUC de rosuvastatina*</b>
<b>Eritromicina 500 mg cuatro veces al día, 7 d</b>	80 mg, dosis única	20 % ↓
<b>Baicalina 500 mg 3 veces al día, 14 días</b>	20 mg, dosis única	47 % ↓

\*[Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia. El aumento se indica como “↑”, sin cambios como “↔”, disminución como “↓”.

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

AUC= área bajo la curva

La coadministración de los siguientes medicamentos/combinaciones de medicamentos no tienen un efecto clínicamente significativo en el AUC de la rosuvastatina: Aleglitazar 0,3 mg durante 7 días, Fenofibrato 67 mg 7 días tres veces al día; Fluconazol 200 mg 11 días una vez al día, Fosamprenavir 700 mg/ ritonavir 100 mg 8 días dos veces al día, Ketoconazol 200 mg 7 días dos veces al día, Rifampicina 450 mg 7 días una vez al día, Silimarina 140 mg 5 días tres veces al día.

### Efectos de rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente

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

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

### Otros medicamentos

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

*Ácido fusídico:* El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis se puede ver aumentada por la administración de forma concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacodinámico o farmacocinético, o ambos) aún se desconoce. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con rosuvastatina se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fusídico. Ver también la sección 4.4.

*Población pediátrica:* Los estudios de interacción solo se han llevado a cabo en adultos. Se desconoce el grado de interacción en la población pediátrica.

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

Valsaros está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

### Embarazo

#### Relacionado con el componente rosuvastatina

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas.

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

#### Relacionado con el componente valsartan

No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de ARAII durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia); (ver sección 5.3 “Datos preclínicos sobre seguridad”).

Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los niños cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### Lactancia

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

Puesto que no existe información relativa a la utilización de valsartan durante la lactancia, se recomienda no administrar este medicamento durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento alternativo cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

#### Fertilidad

Valsartán no presentó efectos adversos sobre la capacidad reproductiva de ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre la base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

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

No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de Valsaros sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de sufrir mareos o cansancio durante el tratamiento.

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

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

En ensayos clínicos controlados en pacientes adultos con hipertensión, la incidencia total de reacciones adversas (RAs) fue comparable a la del placebo y acorde con la farmacología de valsartán. La incidencia de RAs no pareció estar relacionada con la dosis ni con la duración del tratamiento y tampoco mostró asociación alguna con el sexo, la edad o la raza.

##### Lista tabulada de reacciones adversas

Basándose en los datos de los estudios clínicos y en la amplia experiencia tras la comercialización, la tabla siguiente presenta el perfil de reacciones adversas de la rosuvastatina. Las reacciones adversas enumeradas a continuación están clasificadas según su frecuencia y por órganos o sistemas (SOC).

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

Los RAs notificados en estudios clínicos, experiencia post-marketing y hallazgos de laboratorio se listan a continuación de acuerdo a la clasificación por órganos y sistema.

MedDRA Clasificación por órganos y sistema	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Valsartán	Rosuvastatina
<i>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</i>	Trombocitopenia	Frecuencia no conocida	Rara
	Disminución de hemoglobina, disminución en hemotocritos, neutropenia	Frecuencia no conocida	-
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo angiodema	-	Rara
	Hipersensibilidad incluyendo enfermedad sérica	Frecuencia no conocida	-
<i>Trastornos endocrinos</i>	Diabetes mellitus <sup>1</sup>	-	Frecuente



<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>	Aumento del potásico sérico, hiponatremia	Frecuencia no conocida	-
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Depresión	-	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Mareos, dolor de cabeza	-	Frecuente
	Polineuropatía, pérdida de memoria	-	Muy rara
	Neuropatía periférica, trastornos del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), miastenia grave	-	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Miastenia grave	-	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Vértigo	Poco frecuente	-
<i>Trastornos vasculares</i>	Vasculitis	Frecuencia no conocida	-
<i>Trastornos del sistema respiratorio, torácico y mediastínico</i>	Disnea	-	Frecuencia no conocida
	Tos	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Dolor abdominal	Poco frecuente	Frecuente
	Náusea	-	Frecuente
	Estreñimiento	-	Frecuente
	Pancreatitis		Frecuente
	Diarrea		Frecuencia no conocida
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Hepatitis	-	Muy rara
	Ictericia	-	Muy rara
	Aumento de las transaminasas hepáticas	-	Rara
	Elevación de los valores hepáticos incluyendo aumento de la bilirrubina sérica	Frecuencia no conocida	-
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Erupción, prurito	Frecuencia no conocida	Poco frecuente
	Urticaria	-	Poco frecuente
	Síndrome de Stevens-Johnson	-	Frecuencia no conocida

	Angiodema	Frecuencia no conocida	-
	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	-	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Mialgia	Frecuencia no conocida	Frecuente
	Miopatía (incluyendo miositis), Síndrome tipo lupus, rotura muscular.	-	Rara
	Rabdomiólisis	-	Rara
	Artralgia	-	Muy rara
	Miopatía necrotizante inmunomediada	-	Frecuencia no conocida
	Trastornos de los tendones, a veces complicados por la ruptura	-	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Hematuria		Muy rara
	Fallo renal y disfunción, elevación de la creatinina sérica	Frecuencia no conocida	-
<i>Trastornos del aparato reproductor y de las mamas</i>	Ginecomastia	-	Muy rara
<i>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración</i>	Astenia	-	Frecuente
	Edema	-	Frecuencia no conocida
	Fatiga	Poco frecuente	-

<sup>1</sup> La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucosa en sangre en ayunas  $\geq$  5,6 mmol/L, IMC  $>$  30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos altos, historial de hipertensión)

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

#### Descripción de los efectos adversos seleccionados

*Efectos renales:* Proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en  $<$ 1% de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un pequeño incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento, y no se ha demostrado que sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.

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

*Efectos sobre el músculo esquelético:* Se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin fallo renal agudo con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis de rosuvastatina y especialmente con dosis > 20 mg.

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

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

Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas:

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

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

#### Población pediátrica

Se observaron un aumento de la creatina quinasa > 10 x LSN y síntomas musculares después del ejercicio o aumento de la actividad física con más frecuencia en un ensayo clínico de 52 semanas de niños y adolescentes en comparación con los adultos (ver sección 4.4). En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con los adultos.

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

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

#### **4.9. Sobredosis**

##### Síntomas

La sobredosis por valsartán puede dar lugar a una marcada hipotensión, que puede provocar un nivel bajo de conocimiento, colapso circulatorio y/o shock.

##### Tratamiento

Las medidas terapéuticas dependen del momento de la ingestión y del tipo y gravedad de los síntomas; siendo de suma importancia la estabilización del estado circulatorio.

Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición supina y se instaurarán medidas de corrección del volumen sanguíneo.

No es probable que valsartán se elimine mediante hemodiálisis.

No existe tratamiento específico en caso de sobredosis con rosuvastatina. Si se produjese sobredosis, los pacientes deben ser tratados sintomáticamente y se deben instaurar medidas de soporte, según sea

necesario. Se deben monitorizar la función hepática y los niveles de CK. Es poco probable que la hemodiálisis proporcione algún beneficio.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, otras combinaciones, Código ATC: C10BX10

#### Valsartán

Valsartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (Ang II) potente y específico con actividad por vía oral. Actúa selectivamente sobre el receptor subtipo AT 1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Los niveles plasmáticos elevados de Ang II tras un bloqueo del receptor AT 1 con valsartán puede estimular al receptor AT 2 que no está bloqueado, lo que parece compensar el efecto del receptor AT 1. Valsartán no muestra ninguna actividad agonista parcial sobre el receptor AT 1 y muestra una afinidad mucho mayor (aproximadamente 20.000 veces mayor) por el receptor AT 1 que por el receptor AT 2. Valsartán no se une ni bloquea otros receptores hormonales ni canales iónicos conocidos por ser de importancia en la regulación cardiovascular.

Valsartán no inhibe la ECA (también conocida como quininasa II) que transforma la Ang I en Ang II y degrada la bradiquinina. Dado que no hay un efecto sobre la ECA y no se potencia la bradiquinina ni la sustancia P, es poco probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien con la tos. En los ensayos clínicos en que se comparó valsartán con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente inferior ( $P < 0,05$ ) en pacientes tratados con valsartán que en los tratados con un inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9% respectivamente). En un ensayo clínico, en pacientes con antecedentes de tos seca durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA, el 19,5% de los sujetos del ensayo que recibieron valsartán y el 19,0% de los que recibieron un diurético tiazídico experimentaron tos, en comparación con el 68,5% de los tratados con el inhibidor de la ECA ( $P < 0,05$ ).

#### Hipertensión

La administración de valsartán a enfermos hipertensos reduce la presión arterial sin modificar la frecuencia cardiaca.

En la mayoría de los pacientes, el inicio de la actividad antihipertensiva tiene lugar en las primeras 2 horas tras la administración de una dosis oral única y la reducción máxima de la presión arterial se alcanza en 4-6 horas. El efecto antihipertensivo persiste durante 24 horas después de la administración de la dosis. Cuando se administran dosis repetidas, el efecto antihipertensivo está sustancialmente presente en 2 semanas, y los efectos máximos se alcanzan en 4 semanas y se mantienen durante el tratamiento prolongado. Si se combina con hidroclorotiazida, se observa una reducción adicional y significativa de la presión arterial.

La interrupción brusca de valsartán no se ha asociado a fenómenos de hipertensión de rebote ni a otros acontecimientos clínicos adversos.

#### Otros: Bloqueo Dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAAS)

En dos ensayos aleatorios, amplios, controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y V NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy

in Diabetes)) se ha examinado el uso de la combinación de inhibidores de la ECA con un receptor bloqueante de la angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio llevado a cabo en pacientes con historial de problemas cardiovasculares o cerebrovasculares, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada de evidencias de lesión de órganos diana. VA NEPHRON-D fue estudiado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no han demostrado un efecto beneficioso significativo en los resultados y mortalidad renal y/o cardiovascular, mientras que se ha observado un aumento del riesgo de hipoglucemia, daño agudo del riñón y/o hipotensión en comparación con la monoterapia. Dadas sus propiedades farmacodinámicas similares, estos resultados fueron también relevantes para otros inhibidores de la ECA y receptores bloqueantes de la angiotensina II.

Los inhibidores de la ECA y los receptores bloqueantes de la angiotensina II no deben ser por tanto utilizados concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para analizar los beneficios de añadir aliskireno a una terapia estándar de un inhibidor de la ECA o un receptor bloqueante de la angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y fallo renal crónico, problemas cardiovasculares, o ambos. El estudio se terminó pronto debido a un aumento de las respuestas adversas. Las muertes cardiovasculares e infartos fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo con aliskireno que en el grupo placebo y los acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) fueron más frecuentemente notificados en el grupo aliskireno que en el grupo placebo.

### Rosuvastatina

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

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

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

**Tabla 2 Dosis-respuesta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa y IIb) (porcentaje medio de cambio ajustado por el valor basal)**

Dosis	N	C-LDL	C-Total	c-HDL	TG	C-noHDL	ApoB	ApoA1
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4

20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

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

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

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

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

En estudios clínicos realizados con un número limitado de pacientes se ha demostrado que rosuvastatina tiene una eficacia aditiva en la disminución de los triglicéridos cuando se emplea en combinación con fenofibrato, y en el aumento de los niveles de C-HDL cuando se emplea en combinación con niacina (ver sección 4.4).

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

En el estudio denominado “Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluation Rosuvastatin (JUPITER)” (Justificación del Uso de Estatinas en la Prevención Primaria: Un Ensayo de Intervención para Evaluar Rosuvastatina), se evaluó el efecto de la rosuvastatina sobre la aparición de eventos cardiovasculares ateroscleróticos mayores en 17.802 hombres ( $\geq 50$  años de edad) y mujeres ( $\geq 60$  años de edad). Los participantes del estudio fueron asignados de forma aleatoria a placebo ( $n=8.901$ ) o rosuvastatina 20 mg una vez al día ( $n=8.901$ ) y se les realizó un seguimiento de duración media de 2 años.

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

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

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

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

#### *Valsartán*

Tras la administración oral de valsartán en monoterapia, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de valsartán en 2-4 horas con comprimidos y 1-2 horas con solución oral. La biodisponibilidad absoluta media es del 23% y 39% con comprimidos y solución oral, respectivamente. La comida reduce la exposición (medida por el AUC) de valsartán en un 40% aproximadamente y la concentración plasmática máxima ( $C_{\max}$ ) en un 50% aproximadamente, aunque a partir de 8 horas después de la administración, las concentraciones plasmáticas de valsartán son similares en los grupos que recibieron la medicación en ayunas y con alimento. Sin embargo, este descenso del AUC no se acompaña de una disminución clínicamente significativa del efecto terapéutico, y por tanto valsartán puede administrarse con o sin comida.

#### *Rosuvastatina*



Las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 20%.

### Distribución

#### *Valsartán*

El volumen de distribución de valsartán en estado estacionario tras su administración intravenosa es de unos 17 litros, lo cual indica que valsartán no se distribuye mucho a los tejidos. Valsartán presenta una elevada fijación a las proteínas séricas (94-97%), principalmente a la albúmina sérica.

#### *Rosuvastatina*

La rosuvastatina es extensamente absorbida por el hígado, principal lugar de síntesis del colesterol y de aclaramiento del C-LDL. El volumen de distribución de la rosuvastatina es de aproximadamente 134 l. La rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 90%, principalmente a la albúmina

### Biotransformación

#### *Valsartán*

Valsartán no se biotransforma mucho, puesto que solo se recupera aproximadamente el 20% de la dosis en forma de metabolitos. Se ha identificado un metabolito hidroxilado en plasma a concentraciones bajas (menos del 10% del AUC de valsartán). Este metabolito es farmacológicamente inactivo.

#### *Rosuvastatina*

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

### Eliminación

#### *Valsartán*

Valsartán muestra cinética de decaimiento multiexponencial ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h y  $t_{1/2\beta}$  sobre 9 h). aproximadamente 9 h). Valsartán se elimina principalmente por excreción biliar en las heces (aproximadamente el 83% de la dosis) y por vía renal en la orina (aproximadamente el 13% de la dosis), principalmente como medicamento inalterado. Tras la administración intravenosa, el aclaramiento plasmático de valsartán es de aproximadamente 2 l/h y su aclaramiento renal es de 0,62 l/h (aproximadamente el 30% del aclaramiento total). La vida media del valsartán es de 6 horas.

#### *Rosuvastatina*

Aproximadamente el 90% de la dosis de rosuvastatina se excreta sin cambios en las heces (consistiendo en sustancia activa absorbida y no absorbida) y la parte restante se excreta en la orina. Aproximadamente el 5% se excreta sin cambios en la orina. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 20 horas. La semivida de eliminación no aumenta a dosis más altas. La media geométrica del aclaramiento plasmático es de aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,7%). Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la captación hepática de rosuvastatina implica el transportador de membrana OATP-C. Este transportador es importante en la eliminación hepática de la rosuvastatina.

## Linealidad/No linealidad

### *Rosuvastatina*

La exposición sistémica a la rosuvastatina aumenta de forma proporcional a la dosis. No hay cambios en los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis diarias repetidas.

## Poblaciones especiales:

### *Edad y sexo*

La edad y el sexo no afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de la rosuvastatina en adultos. Los datos de farmacocinética de rosuvastatina en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica fueron similares a los de los voluntarios adultos (ver “Población pediátrica” más abajo).

Se observó una exposición sistémica a valsartán algo mayor en algunas personas de edad avanzada que en personas jóvenes; sin embargo, esto no ha demostrado tener ningún significado clínico.

### *Raza*

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

### *Insuficiencia renal*

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

Como se esperaba para un compuesto donde el aclaramiento renal representa sólo el 30% del aclaramiento plasmático total, no se observó correlación entre la función renal y la exposición sistémica al valsartán. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina > 10 ml/min). Actualmente no hay experiencia en el uso seguro en pacientes con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min y pacientes sometidos a diálisis, por lo tanto valsartán debe usarse con precaución en estos pacientes (ver secciones 4.2 y 4.4). Valsartán está altamente unido a las proteínas plasmáticas y es poco probable que se elimine por diálisis.

### *Insuficiencia hepática*

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

Aproximadamente el 70% de la dosis absorbida se elimina en la bilis, principalmente en la forma inalterada. Valsartán no experimenta ninguna biotransformación notable. Se observó una duplicación de la exposición (AUC) en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada en comparación con sujetos sanos. Sin embargo, no se observó correlación entre la concentración plasmática de valsartán y el grado de disfunción hepática. Valsartán no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática grave (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

#### *Población pediátrica*

Los parámetros farmacocinéticos en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de 10 a 17 años de edad no han sido completamente caracterizados. Un pequeño estudio farmacocinético con rosuvastatina (administrado en comprimidos) en 18 pacientes pediátricos demostró que la exposición en pacientes pediátricos es comparable a la exposición en pacientes adultos. Además, los resultados indican que no se espera una gran desviación de la proporcionalidad de la dosis.

En un estudio de 26 pacientes hipertensos pediátricos (de 1 a 16 años) que recibieron una dosis única de una suspensión de valsartán (media: 0,9 a 2 mg/kg, con una dosis máxima de 80 mg), el aclaramiento (litros/h/Kg) de valsartán fue comparable a través del rango de edad de 1 a 16 años y similar al de adultos que recibieron la misma formulación.

#### *Polimorfismos genéticos*

La disposición de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo rosuvastatina, implica proteínas transportistas OATP1B1 y BCRP. En pacientes con polimorfismos genéticos SLCO1B1 (OATP1B1) y / o ABCG2 (BCRP) existe un riesgo de exposición aumentada a la rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLCO1B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA están asociados con una mayor exposición a la rosuvastatina (AUC) en comparación con los genotipos SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Este genotipo específico no se establece en la práctica clínica, pero para los pacientes que se sabe que tienen este tipo de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria más baja de rosuvastatina.

#### *Deterioro en la función renal*

No se ha estudiado el uso en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina <30 ml/min y pacientes pediátricos sometidos a diálisis, por lo que no se recomienda el valsartán en estos pacientes. No es necesario ajustar la dosis en pacientes pediátricos con un aclaramiento de creatinina > 30 ml/min. La función renal y el potasio sérico deben ser monitoreados de cerca (ver secciones 4.2 y 4.4).

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

#### Valsartán

Los datos no clínicos no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos basado en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico.

En las ratas, las dosis tóxicas para la madre (600 mg/kg/día) durante los últimos días de gestación y lactancia condujeron a una menor supervivencia, menor ganancia de peso y desarrollo tardío (desprendimiento del pabellón y apertura del conducto auditivo) en la descendencia (ver sección 4.6) . Estas dosis en ratas (600 mg/kg/día) son aproximadamente 18 veces la dosis humana máxima recomendada sobre una base mg / m<sup>2</sup> (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg / día y un paciente de 60 kg). En estudios de seguridad no clínicos, altas dosis de valsartán (200 a 600 mg/kg de peso corporal) causaron en ratas una reducción de los parámetros de glóbulos rojos (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y evidencia de cambios en la hemodinámica renal , Hiperplasia tubular renal y basofilia en varones). Estas

dosis en ratas (200 y 600 mg/kg/día) son aproximadamente 6 y 18 veces la dosis humana máxima recomendada sobre una base de mg/m<sup>2</sup> (los cálculos suponen una dosis oral de 320 mg/día y un paciente de 60 kg).

En títis con dosis similares, los cambios fueron similares aunque más severos, particularmente en el riñón, donde los cambios se desarrollaron hasta una nefropatía que incluía un incremento de urea y creatinina. También se observó hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales en ambas especies. Se consideró que todos los cambios eran causados por la acción farmacológica del valsartán que produce hipotensión prolongada, particularmente en títis. Para las dosis terapéuticas de valsartán en seres humanos, la hipertrofia de las células yuxtaglomerulares renales no parece tener ninguna relevancia.

### Población pediátrica

Dosis orales diarias de valsartán en ratas neonatales / juvenes (desde el día 7 postnatal hasta el día posnatal 70) en dosis tan bajas como 1 mg/kg/día (aproximadamente 10-35% de la dosis pediátrica máxima recomendada de 4 mg/kg/día en base a la exposición sistémica) produjo daño renal irreversible y persistente. Estos efectos mencionados anteriormente representan un efecto farmacológico exagerado esperado de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y de los bloqueantes de la angiotensina II tipo 1; Tales efectos se observan si las ratas son tratadas durante los primeros 13 días de vida.

Este período coincide con 36 semanas de gestación en seres humanos, que ocasionalmente pueden extenderse hasta 44 semanas después de la concepción en seres humanos. Las ratas en el estudio de valsartán juvenil se dosificaron hasta el día 70, y no se pueden excluir los efectos sobre la maduración renal (postnatal 4-6 semanas). La maduración renal funcional es un proceso continuo en el primer año de vida en humanos. En consecuencia, no se puede excluir la relevancia clínica en niños menores de 1 año de edad, mientras que los datos preclínicos no indican un problema de seguridad para niños mayores de 1 año.

### Rosuvastatina

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### *Núcleo:*

Celulosa microcristalina  
Lactosa monohidrato  
Croscarmelosa sódica  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio  
Manitol

Povidona K25  
Laurilsulfato sódico  
Óxido de hierro amarillo (E172)

*Recubrimiento con película para los comprimidos de 10 mg/80 mg y 20 mg/80 mg*

Poli(vinilo) alcohol  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol 3350  
Talco  
Óxido de hierro rojo (E172)

*Recubrimiento con película para los comprimidos de 10 mg/160 mg*

Poli(vinilo) alcohol  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol 3350  
Talco  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

*Recubrimiento con película para los comprimidos de 20 mg/160 mg*

Poli(vinilo) alcohol  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol 3350  
Talco  
Óxido de hierro amarillo (E172)

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad

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

Blíster (OPA/Al/PVC//Al): 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 o 100 comprimidos recubiertos con película, en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

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

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

Mayo 2018

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

Mayo 2023