FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ECAN-R 80/5/5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
ECAN-R 80/5/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
ECAN-R 160/5/5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
ECAN-R 160/5/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ECAN-R 80/5/5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
ECAN-R 80/5/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
ECAN-R 160/5/5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
ECAN-R 160/5/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

2. COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de ECAN-R 80/5/5 contiene:
Valsartán 80,00 mg
Amlodipino (como besilato) 5,00 mg
Rosuvastatina (como sal cálcica) 5,00 mg
Excipientes: De acuerdo con la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cada comprimido recubierto de ECAN-R 80/5/10 contiene:
Valsartán 80,00 mg
Amlodipino (como besilato) 5,00 mg
Rosuvastatina (como sal cálcica) 10,00 mg
Excipientes: De acuerdo con la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cada comprimido recubierto de ECAN-R 160/5/5 contiene:
Valsartán 160,00 mg
Amlodipino (como besilato) 5,00 mg
Rosuvastatina (como sal cálcica) 5,00 mg
Excipientes: De acuerdo con la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Cada comprimido recubierto de ECAN-R 160/5/10 contiene:
Valsartán 160,00 mg
Amlodipino (como besilato) 5,00 mg
Rosuvastatina (como sal cálcica) 10,00 mg
Excipientes: De acuerdo con la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

4. INDICACIONES Y USO

Este medicamento sólo deberá indicarse a quienes necesiten recibir una combinación de dosis fija de amlodipino/valsartán y rosuvastatina al mismo tiempo.

La asociación a dosis fijas de VALSARTAN/AMLODIPINO/ROSUVASTATINA está indicada para el tratamiento de pacientes adultos que cursan con hipertensión arterial y dislipidemia. Además, está indicada como reemplazo de terapia en pacientes que están en tratamiento concomitante con los mismos principios activos y en las mismas dosis por separado.

5. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada es un comprimido por día. Se recomienda tomar este medicamento con un poco de agua.
De ser posible, se recomienda tomar este medicamente siempre a la misma hora, por ejemplo, antes del desayuno.

El uso de este medicamente se limita solo a pacientes adultos, y se deberá considerar una dosis de la combinación de dosis fija de amlodipino/valsartán y rosuvastatina dependiendo del efecto y la tolerancia al medicamento de cada paciente.

Para mayor comodidad, los pacientes que reciben la combinación de valsartán/amlodipino y rosuvastatina en comprimidos/cápsulas por separado pueden pasar a recibir este medicamento que contiene las mismas dosis de los componentes.

Amlodipino/valsartán en combinación de dosis fija

Se recomienda la titulación individual de la dosis de los componentes (es decir amlodipino o valsartán) antes de cambiar a la combinación de dosis fija. Cuando sea clínicamente apropiado (cuando la presión arterial no esté controlada adecuadamente con monoterapia), podrá considerarse el cambio directo de la monoterapia a la combinación de dosis fija de la siguiente manera:
• podrán administrarse 5 mg/80 mg en pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 80 mg solos.
• podrán administrarse 5 mg/160 mg en pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente con amlodipino 5 mg o valsartán 160 mg solos.
• podrán administrarse 10 mg/160 mg en pacientes cuya presión arterial no esté controlada adecuadamente con amlodipino 10 mg o valsartán 160 mg solos o con este medicamento en la concentración 5 mg/160 mg.

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (depuración de creatinina ≥ 10 mL/min). Sin embargo, no deberá usarse para pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <10 mL/min) y pacientes en hemodiálisis. Se recomienda controlar los niveles de potasio y la creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, la dosis diaria máxima recomendada es de 80 mg de valsartán. La combinación de dosis fija de

amlodipino/valsartán está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar, colestasis, u obstrucción biliar.

Ancianos (≥65 años): En pacientes ancianos, se requiere precaución al aumentar la dosis.

Rosuvastatina

1. hipercolesterolemia primaria (tipo IIa que incluye hipercolesterolemia familiar heterocigota), dislipidemia mixta (tipo IIb), disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia tipo III) e hipercolesterolemia familiar homocigota.

Antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina, se deberá colocar al paciente en una dieta hipocolesterolemiante estándar que deberá continuar durante el tratamiento.

La rosuvastatina puede administrarse en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

La dosis inicial es de 5 mg una vez al día, pero es posible usar la dosis de mantenimiento si es necesaria para reducir más el colesterol LDL. La dosis de mantenimiento es de 10 mg una vez al día, y la mayoría de los pacientes están controlados con esta dosis.

La dosis de mantenimiento deberá individualizarse después de 4 o más semanas de acuerdo con el colesterol LDL, el objetivo del tratamiento, y la respuesta del paciente.

La dosis diaria máxima es de 20 mg.

2. Ancianos: No es necesario un ajuste de la dosis adicional en relación con la edad.

3. Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La rosuvastatina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave. La dosis de 20 mg de rosuvastatina deberá administrarse con cuidado en pacientes con insuficiencia renal moderada.

4. Insuficiencia hepática: No hubo aumento en la exposición sistémica a la rosuvastatina en sujetos con puntuaciones de Child-Pugh ≤7. Sin embargo, se observó aumento de la exposición sistémica en sujetos con puntuaciones de Child-Pugh de 8 y 9. En estos pacientes, deberá considerarse una evaluación de la función renal. No hay experiencia en sujetos con puntuaciones de Child-Pugh superiores a 9. La rosuvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa.

5. Raza: Se observó aumento de la exposición sistémica en sujetos asiáticos. La dosis inicial recomendada es de 5 mg para pacientes con ascendencia asiática. La dosis de 40 mg está contraindicada en estos pacientes.

6. Dosis en pacientes con factores de predisposición a miopatía. La dosis inicial recomendada es de 5 mg en pacientes con factores de predisposición a miopatía. La dosis de 40 mg está contraindicada en algunos de estos pacientes.

6. ADVERTENCIAS, CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

1. Advertencia

El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo aumenta la morbimortalidad fetal y neonatal. Si se detecta embarazo, se deberá interrumpir el tratamiento de inmediato.

2. Contraindicaciones

1) En pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o a los derivados de la dihidropiridina.

2) Durante el embarazo y la lactancia en mujeres en edad fértil.

3) En pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar, obstrucción biliar o colestasis.

4) En pacientes con enfermedad hepática activa, incluidas elevaciones persistentes inexplicables de las transaminasas séricas y cualquier elevación de las transaminasas séricas que exceda 3 veces el límite superior normal (LSN).

5) En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min).

6) Uso concomitante de este medicamento con productos que contengan aliskirén en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal moderada-grave (TSG < 60 mL/min/1,73 m^2).

7) En pacientes con angioedema hereditario o pacientes que anteriormente tuvieron angioedema con inhibidores de la ECA o antagonistas de la angiotensina II.

8) En pacientes con hiperaldosteronismo primario (no se deberá tratar a los pacientes con hiperaldosteronismo primario con este medicamento ya que su sistema renina-angiotensina no está activado).

9) En pacientes con estenosis aórtica de alto grado.

10) Shock.

11) En pacientes con miopatía.

12) En pacientes que reciben ciclosporina concomitante.

13) La dosis de 40 mg de rosuvastatina está contraindicada en pacientes con factores de predisposición a miopatía/rabdomiólisis. Dichos factores incluyen:

- insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina < 60 mL/min)
- 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
- situaciones donde puede ocurrir un aumento en los niveles plasmáticos
- pacientes asiáticos
- uso concomitante de fibratos.

3. Precaución de uso

1) Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen

Se observó hipotensión excesiva en el 0,4% de los pacientes con hipertensión no complicada tratados con el fármaco combinado amlodipino/valsartán en estudios controlados con placebo. En pacientes con un sistema renina-angiotensina activado (como los pacientes con depleción de volumen y/o de sodio que reciben altas dosis de diuréticos) que reciben antagonistas de la angiotensina, puede producirse hipotensión sintomática. Se recomienda la corrección de esta condición antes de administrar este fármaco o supervisión médica estricta al comienzo del tratamiento.
Si con este fármaco se produce hipotensión, se deberá colocar al paciente en posición supina y, de ser necesario, administrar una infusión intravenosa de solución fisiológica. Se puede continuar con el tratamiento una vez que se haya estabilizado la presión arterial.

2) Hiperpotasemia

Pare el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio, u otros productos medicinales que pueden aumentar los niveles de potasio (heparina, etc.) se requiere tener cuidado y realizar un control frecuente de los niveles de potasio.

3) Pacientes con estenosis de la arteria renal

Este medicamento deberá usarse con cuidado para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal o estenosis de un riñón solitario debido a que con valsartán los niveles de urea en sangre y creatinina sérica pueden aumentar en dichos pacientes.

4) Trasplante renal

Hasta la fecha no hay experiencia acerca del uso seguro de este medicamento en pacientes que tuvieron un trasplante renal reciente.

5) Angioedema

Se ha informado angioedema, incluyendo edematización de la laringe y la glotis, que causa obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios y/o lengua en pacientes tratados con valsartán. Algunos de estos pacientes experimentaron previamente angioedema con otros productos medicinales, incluyendo los inhibidores de la ECA. El uso de este medicamento se deberá interrumpir de inmediato en pacientes que desarrollen angioedema y no se deberá volver a administrar.

6) Insuficiencia cardíaca/post-infarto de miocardio

En general, los antagonistas del calcio, incluido amlodipino, deberán usarse con cuidado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave (NYHA (Clasificación de la New York Heart Association) III y IV).
En un estudio controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca no isquémica NYHA III y IV, amlodipino estuvo asociado con aumento de los informes de edema pulmonar a pesar de no observarse una diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo.
En pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina ha estado asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y (raramente) con insuficiencia renal aguda y/o muerte.
La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o post-infarto de miocardio siempre deberá incluir la determinación de la función renal.

7) Infarto agudo de miocardio

Rara vez se ha informado aumento de la frecuencia, duración, período o gravedad de la angina y del infarto agudo de miocardio después de instituir o aumentar la dosis de antagonistas del calcio, incluido amlodipino (especialmente, en la enfermedad coronaria obstructiva grave).

8) Estenosis aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Como con todos los vasodilatadores, se indica especial cuidado en pacientes con estenosis mitral, estenosis aórtica significativa o miocardiopatía hipertrófica obstructiva cuando se administra amlodipino.

9) Miastenia gravis o miastenia ocular

Se han notificado recurrencias cuando se ha (re)administrado la misma estatina o una estatina diferente.

10) Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

No se recomienda el uso combinado de inhibidores de la ECA, AA o aliskirén, como valsartán, que afecta el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

11) Pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (La dosis máxima recomendada de valsartán es de 80 mg diarios.)

12) Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la rosuvastatina deberá usarse con cautela en pacientes que consumen cantidades excesiva de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática. Se recomienda realizar pruebas de la función hepática antes y después del inicio del tratamiento. En pacientes con hipercolesterolemia secundaria causada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, se deberá tratar la enfermedad de base antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina.

13) Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han informado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía y, rara vez, rabdomiólisis en pacientes tratados con rosuvastatina. Se ha informado miopatía necrotizante inmunomediada en pacientes durante o después del tratamiento con la estatina, incluida la rosuvastatina. La miopatía necrotizante inmunomediada se caracteriza clínicamente por debilidad de los músculos proximales y creatinquinasa (CK) sérica elevada, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, deberá indicarse con cuidado en pacientes con factores de predisposición a miopatía/rabdomiólisis. En dichos pacientes se deberá considerar el riesgo del tratamiento en relación con el posible beneficio y se recomienda seguimiento clínico. No se deberá iniciar el tratamiento si los niveles iniciales de CK están significativamente elevados (> 5xLSN). Dichos 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 donde puede ocurrir un aumento de los niveles plasmáticos
• uso concomitante de fibratos.

· Durante el tratamiento, se deberá solicitar a los pacientes que informen de inmediato la aparición de mialgia, debilidad o calambres inexplicables, particularmente si están asociados con malestar general o fiebre. Se deberán determinar los niveles de CK en estos pacientes. Se deberá interrumpir el tratamiento si los niveles de CK están marcadamente elevados (> 5xLSN) o si los síntomas musculares son intensos y causan molestias diarias (aún si los niveles de CK son ≤ 5xLSN). Si los síntomas se resuelven y los niveles de CK se normalizan, se deberá considerar entonces si se vuelve a administrar este fármaco u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa a la dosis mínima con seguimiento riguroso. No se justifica el seguimiento de rutina de los niveles de CK en pacientes asintomáticos.

· La creatinquinasa (CK) no deberá medirse después de realizar ejercicio extenuante ni en presencia de una causa alternativa posible de aumento de la CK que pueda confundir la interpretación del resultado. Si los niveles de CK están significativamente elevados al inicio (> 5xLSN) se deberá realizar una prueba confirmatoria en un lapso de 5 a 7 días. Si la nueva prueba confirma una CK basal > 5xLSN, no se deberá iniciar el tratamiento.

14) No se deberá usar rosuvastatina en ningún paciente con una condición grave, aguda que sugiera miopatía o predisposición al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (por ej. sepsis, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos graves; o convulsiones no controladas).

15) En los ensayos clínicos no hubo evidencia de aumento de los efectos musculoesqueléticos en el pequeño número de pacientes que recibieron rosuvastatina y tratamiento concomitante. Sin embargo, se observó un aumento en la incidencia de miositis y miopatía en pacientes que recibieron otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fíbrico que incluyen gemfibrozil, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa y antibióticos macrólidos. El gemfibrozil aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra simultáneamente con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de este fármaco y gemfibrozil. El beneficio de futuras alteraciones en los niveles de los lípidos gracias al uso combinado de este fármaco y fibratos o niacina deberá considerarse cuidadosamente frente a los posibles riesgos de dichas combinaciones. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante de un fibrato.

16) Se observó proteinuria, principalmente de origen tubular, detectada mediante pruebas con tiras reactivas en pacientes tratados con dosis altas de rosuvastatina, en particular 40 mg, en los cuales fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea predictiva de enfermedad renal aguda o progresiva. Se deberá considerar una evaluación de la función renal durante el seguimiento de rutina de los pacientes tratados con una dosis de 40 mg.

17) Los estudios farmacocinéticos de rosuvastatina demuestran un aumento de aproximadamente el doble en la mediana de AUC y Cmáx en sujetos asiáticos en comparación con sujetos caucásicos. Esto deberá considerarse al elegir las dosis de los fármacos para pacientes de ascendencia asiática.

18) Este fármaco contiene colorante Amarillo No. 5 (Amarillo ocaso FCF, C.I. 15985; E110). Usar con cuidado en pacientes con hipersensibilidad a esta sustancia o con antecedentes de reacción alérgica. (Sólo para la dosis 80/5/5).

7. EFECTOS ADVERSOS

1) Combinación de amlodipino/valsartán/rosuvastatina

En el ensayo clínico se evaluó la seguridad de este medicamento en 203 pacientes con hipertensión y dislipidemia simultáneas; tratamiento de 8 semanas con la combinación amlodipino/ valsartán/ rosuvastatina (n=67), con la combinación amlodipino/valsartán (n=68), y con la combinación valsartán/rosuvastatina (n=68). A continuación, se presenta la lista de reacciones adversas informadas, independientemente de la relación con el fármaco de prueba, en el grupo con la combinación amlodipino/valsartán/rosuvastatina (n=67).

<Tabla 1> Reacciones adversas en los sujetos (n=67)

Clase de órganos y sistemas	**Frecuencia**
	Frecuentes (≥ 1%, < 10%)
Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración	Edema periférico *, Sensación de calor
Exploraciones complementarias	Aumento de la alanina aminotransferasa*, Aumento de la aspartato aminotransferasa*, Aumento de la creatinina en sangre
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor en flanco, dolor de cuello
Trastornos del sistema nervioso	Mareos*, Hipoestesia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción*
*En los trastornos informados, el investigador determinó que la reacción adversa estaba relacionada con la medicación.	

2) Reacciones adversas informadas con la combinación amlodipino/valsartán

(1) Se evaluó la seguridad de la combinación amlodipino/valsartán en cinco estudios clínicos controlados en 5.175 pacientes, de los cuales 2.613 recibieron valsartán en combinación con amlodipino.
Las reacciones adversas se clasificaron por frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras, que incluye un solo caso informado (<1/10.000).
Dentro del mismo grado de frecuencia, las reacciones se listan de mayor a menor gravedad.

<Tabla 2> Reacciones adversas

Clase de órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Nasofaringitis, Influenza
Trastornos del sistema inmunológico	Raros	Hipersensibilidad
Trastornos oculares	Raros	Alteración de la visión

Clase de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos psiquiátricos	Raros	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareos, Somnolencia, vértigo postural, Parestesia
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
	Raros	Zumbido
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taquicardia, Palpitaciones
	Raros	Síncope
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipotensión ortostática
	Raros	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Tos, dolor laringofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Dolor abdominal, Estreñimiento, Diarrea, Boca seca, Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción, Eritema
	Raros	Hiperhidrosis, Exantema, Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Artralgia, Dolor de espalda, Inflamación articular
	Raros	Calambre, Sensación de pesadez
Trastornos renales y urinarios	Raros	Polaquiuria, Poliuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Raros	Disfunción eréctil
Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración	Frecuentes	Astenia, Fatiga, Edema facial, Enrojecimiento, Sofoco, Edema, Edema periférico, Edema con fóvea

(2) Información adicional sobre la combinación
En estudios clínicos controlados doble ciego, la incidencia de edema periférico, un efecto colateral reconocido del amlodipino en general fue menor en pacientes que recibieron la combinación amlodipino/valsartán (5,8%) que en los que recibieron amlodipino solo (9%).

(3) Resultado de la vigilancia post-comercialización.
① Como resultado de la vigilancia post-comercialización en 859 sujetos durante 6 años, que se realizó para reevaluación local, la tasa de reacciones adversas, independientemente de la relación con el fármaco de prueba, se informó en 5,12% (n=44, 56 casos).
La tasa de las reacciones adversas para las cuales no se pudo excluir una relación con la combinación amlodipino/valsartán fue del 1,75% (n= 15, 19 casos). Entre ellas, la tasa para cefalea fue del 0,47% (n=4, 4 casos), para mareos del 0,35% (n=3, 3 casos), para prurito del

0,35% (n=3, 3 casos), para edema periférico del 0,23% (n=2, 2 casos), para hipotensión del 0,23% (n=2, 2 casos), y un caso cada uno de edema, dolor de pecho, dolor, tos y enuresis.
No se informó ningún evento adverso grave, independientemente de la relación con la combinación amlodipino/valsartán. Se informaron 9 eventos adversos inesperados en total, que incluyeron molestia en el pecho en el 0,23% (n=2, 2 casos) y 1 caso cada uno de dolor, malestar abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dolor de cuello, hipercolesterolemia, hipoglucemia, y enuresis. Se informaron 2 reacciones adversas inesperadas en total, que incluyeron 1 caso de dolor y otro de enuresis.

② Como resultado del análisis de los eventos adversos para reevaluación y el informe voluntario de eventos adversos locales con la base de datos de eventos adversos de todos los medicamentos comercializados, los eventos adversos informados con una frecuencia significativamente mayor desde el punto de vista estadístico con la combinación amlodipino/valsartán que con todos los demás fármacos son los listados a continuación Sin embargo, este resultado no significa que se demuestre la existencia de una relación entre los eventos adversos y las sustancias correspondientes.

· Trastornos generales: Dolor de pecho, aumento de peso
· Sistema musculoesquelético: Artralgia, dolor musculoesquelético, rabdomiólisis
· Cavidad oral: hiperplasia gingival
· Aparato digestivo: Gastritis
· Trastorno psiquiátrico: Nerviosismo
· Sistema nervioso: Hipoestesia
· Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson

3) Reacciones adversas informadas con la combinación valsartán/rosuvastatina

Resultado de la vigilancia post-comercialización
El resultado del estudio de vigilancia post-comercialización en 698 sujetos durante 6 años para reevaluación, la tasa de eventos adversos, independientemente de la relación con el fármaco de prueba, fue del 14,90% (n=104/698, 137 casos). Entre ellos, los eventos adversos graves, independientemente de la relación, y las reacciones adversas al fármaco graves, para las cuales no se pudo excluir una relación con la medicación, se listan a continuación por orden de frecuencia.

Frecuencia	Clase de órganos y sistemas	Evento adverso grave, independientemente de la relación, 2,29% (n= 16/698, 19 casos)	Reacción adversa al fármaco grave para la cual no se pudo excluir una relación, 0,14% (n=1/698, 1 caso)
Poco frecuentes (0,1% a 1%)	Trastornos del aparato respiratorio	faringitis, amigdalitis	
	Trastornos del sistema nervioso central y periférico	estenosis espinal, afasia	afasia
	Trastornos del aparato digestivo	náuseas, hemorragia oral, vómitos	
	Trastornos metabólicos y nutricionales	Diabetes mellitus no insulinodependiente, complicación de la diabetes	
	Trastornos del sistema musculoesquelético	Fractura de miembro inferior, fractura vertebral, fractura	
	Trastornos de la piel y anexos	Nódulo de la piel	
	Alteración de la frecuencia cardíaca y del ritmo cardíaco	Bloqueo AV de segundo grado	
	Trastorno del sistema auditivo y vestibular	Vestibulitis	
	Trastornos de la visión	Desprendimiento de retina	
	Neoplasias	Condición similar a cáncer de piel no especificado de otro modo (NOS*, por sus siglas en inglés*)	
	Trastornos de los mecanismos de defensa	Herpes zoster	
	Términos secundarios - eventos	Protrusión del disco intervertebral	

Y en la tabla siguiente se enumeran, en orden de frecuencia, los eventos adversos inesperados, independientemente de la relación, y las reacciones adversas al fármaco inesperadas para las cuales no se pudo excluir una relación con la medicación.

Frecuencia	**Clase de órganos y sistemas**	**Evento adverso inesperado, independientemente de la relación, 7,88% (n=55/698, 62 casos)**	**Reacción adversa al fármaco inesperada para la cual no se pudo excluir una relación, 1,00% (n=7/698, 7 casos)**
Poco frecuentes (0,1% a 1%)	Trastornos del aparato respiratorio	Hemoptisis, trastorno del esputo, amigdalitis, bronquitis	
	Trastornos del sistema nervioso central y periférico	Disestesia, estenosis espinal, afasia, ronquido	afasia
	Trastornos del aparato digestivo	Reflujo gastroesofágico, diverticulitis, gastritis, hemorragia oral, estomatitis	gastritis
	Organismo en general – trastornos generales	Síndrome del túnel carpiano, escalofríos, sofocos	
	Trastornos metabólicos y nutricionales	Aumento de la glucemia, aumento de los triglicéridos, diabetes mellitus no insulinodependiente, complicación de la diabetes, hipercolesterolemia	
	Trastornos cardiovasculares, generales	Aumento de la presión arterial, empeoramiento de la hipertensión	Aumento de la presión arterial, empeoramiento de la hipertensión
	Trastornos del sistema musculoesquelético	Dolor de cuello/hombro, fractura de miembro inferior, fractura de dedos de los	Osteomielitis

		pies, fractura vertebral, fractura, osteomielitis	
	Trastornos de la piel y anexos	Infección de la piel, inflamación de la piel NOS, nódulo de la piel, reacción cutánea localizada	
	Trastornos de la frecuencia cardíaca y del ritmo cardíaco	Palpitación, bloqueo AV de segundo grado	Palpitación
	Trastornos de las válvulas miocárdicas, endocárdicas y pericárdicas	Empeoramiento de la angina de pecho	
	Trastornos de la audición y del sistema vestibular	Disacusia, vestibulitis	
	Trastornos del sistema urinario	Vejiga hiperactiva, aumento de la creatininemia	Aumento de la creatininemia
	Trastornos de la visión	Desprendimiento de retina, desprendimiento del vítreo	
	Neoplasias	Condición similar al cáncer de piel NOS	
	Trastornos del aparato reproductor masculino	Hiperplasia de próstata	
	Trastornos de los mecanismos de resistencia	Herpes zoster	
	Términos secundarios - eventos	Protrusión del disco intervertebral, laceración	

4) Reacciones adversas reportadas de la combinación de amlodipino/rosuvastatina

(1) Vigilancia post-comercialización

Como resultado de la vigilancia posterior a la comercialización realizada a 654 sujetos durante 6 años para la reevaluación en el mercado local, la tasa de eventos adversos, independientemente de su correlación con el medicamento de prueba, fue del 26,30 % (n = 172/654, 237 casos). Entre ellos, no se notificaron reacciones adversas graves al fármaco

para las que no se pudiera descartar una relación causal. Las reacciones adversas inesperadas al medicamento se enumeran a continuación en orden de frecuencia.

Frecuencia	**Clase de órganos y sistemas**	**Reacción adversa inesperada, 0,61% (n=4/654, 4 casos)**
Poco frecuentes (0,1% a menos de 1%)	Trastornos cardiacos	Insuficiencia cardiaca
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Molestia en las extremidades
	Trastornos neurológicos	Crisis discognitivas focales
	Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración.	Edema facial

5) Información adicional de cada principio activo (monoterapia).

Aunque no se observe un evento adverso en un ensayo clínico o en la vigilancia post-comercialización, es posible que se informe la aparición del alguno durante la monoterapia.
(1) Amlodipino
Las reacciones adversas, independientemente de la relación con la medicación, durante el estudio clínico de amlodipino como monoterapia se listan en la Tabla 3.

<Tabla 3> Reacciones adversas durante la monoterapia con amlodipino

Clase de órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacciones adversas**
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Diplopía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raros	Trombocitopenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raros	Reacción alérgica
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy raros	Hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio, alteración del estado de ánimo
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Temblor, hipoestesia, disgeusia
	Muy raros	neuropatía periférica, hipertonía
Trastornos cardíacos	Muy raros	Arritmia, bradicardia, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, infarto de miocardio

Clase de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos vasculares	Muy raros	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Disnea, rinitis
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Vómitos, dispepsia
	Muy raros	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival
Trastornos del sistema hepatobiliar	Muy raros	Hepatitis, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Alopecia, púrpura, decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad
	Muy raros	Angioedema, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Trastorno de la micción, enuresis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Ginecomastia
Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración	Poco frecuentes	Dolor, malestar general, dolor de pecho
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Disminución de peso, aumento de peso
	Muy raros	aumento de las enzimas hepáticas (principalmente relacionado con colestasis)

Se ha informado con poca frecuencia el siguiente evento post-comercialización donde una relación causal es incierta: ginecomastia. En la experiencia post-comercialización, se han informado ictericia y aumento de las enzimas hepáticas (principalmente compatibles con colestasis o hepatitis) en asociación con el uso de amlodipino, en algunos casos de gravedad suficiente para requerir hospitalización.
Se informan leucopenia, trombocitopenia, estado de confusión, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, reacción de fotosensibilidad, necrólisis epidérmica tóxica (desconocida).

Para información de seguridad adicional, consultar la información autorizada de amlodipino como monoterapia.

(2) Valsartán

<Tabla 4> Reacciones adversas durante la monoterapia con valsartán

Clase de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Desconocida	Disminución de la hemoglobina Disminución del hematocrito Disminución del recuento de neutrófilos Disminución del recuento de plaquetas
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida	Hipersensibilidad, incluida enfermedad del suero
Trastornos metabólicos y nutricionales	Desconocida	Aumento del potasio en sangre
Trastornos vasculares	Desconocida	Vasculitis
Trastornos hepatobiliares	Desconocida	Aumento de las enzimas hepáticas (incluida la bilirrubina sérica)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Desconocida	Angioedema, dermatitis bullosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Desconocida	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Desconocida	Insuficiencia renal y daño renal Aumento de la creatininemia

Los eventos adversos, que no puede determinarse si tienen una relación causal, ocurrieron en los estudios controlados de pacientes tratados con valsartán como monoterapia: insomnio, disminución de la libido, faringitis, rinitis, sinusitis, infección de las vías respiratorias superiores, infección viral.
El angioedema intestinal se ha reportado muy raramente en la post-comercialización.
Para información de seguridad adicional, consultar la información autorizada de valsartán como monoterapia.

(3) Rosuvastatina
① Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina en general son leves y transitorias. En los estudios clínicos controlados, menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina fueron retirados debido a reacciones adversas.
La frecuencia de las reacciones adversas se clasifica de acuerdo con la siguiente convención: Frecuentes (≥1/100 a <1/10); Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); Raros (≥1/10.000 a <1/1000); Muy raros (<1/10.000); Desconocida (no puede estimarse de los datos disponibles).

Clase de órganos y sistemas	Frecuencia		
	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras

Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad que incluyen angioedema
Trastornos endocrinos	Diabetes mellitus [1)]		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos		
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, Náuseas, Dolor Abdominal		Pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, Erupción, Urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia		Miopatía (incluyendo miositis), Rabdomiólisis
Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración	Astenia		

Nota 1: la frecuencia de las reacciones adversas informadas en pacientes con glucemia en ayunas 5,6 ~ 6,9 mmol/L (rosuvastatina (2,8%) fue significativamente mayor que en los pacientes que recibieron placebo (2,3%))

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas tiende a ser dependiente de la dosis.

② Efectos renales: Se observó proteinuria, detectada mediante prueba con tira reactiva y principalmente de origen tubular. Se observaron variaciones de la proteinuria, de inexistente o trazas a ++ o más, en <1% de los pacientes en algún momento durante el tratamiento con 10 y 20 mg, y en aproximadamente el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Se observó un aumento menor en el cambio de inexistente o trazas a + con la dosis de 20 mg. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece espontáneamente con el tratamiento continuo. No se ha demostrado que la proteinuria sea predictiva de enfermedad renal aguda o progresiva. Se observó hematuria en pacientes tratados con rosuvastatina y los datos de los ensayos clínicos revelan que su incidencia es baja.

③ Efectos musculoesqueléticos: Se informaron efectos sobre el músculo esquelético por ej., mialgia, miopatía (incluida miositis) y, rara vez, rabdomiólisis con y sin insuficiencia renal

aguda en los pacientes tratados con rosuvastatina con todas las dosis y en particular con dosis > 20 mg. Se observó un aumento relacionado con la dosis en los niveles de la creatinquinasa (CK) en pacientes que tomaban rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK están marcadamente elevados (>5xLSN), se deberá interrumpir el tratamiento.

④ Efectos hepáticos: Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se observó un aumento de las transaminasas relacionado con la dosis en un pequeño número de pacientes que tomaban rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

⑤ Experiencia post-comercialización internacional
Además de las reacciones adversas mencionadas, se informaron las siguientes reacciones adversas.
- Sistema nervioso: muy raramente polineuropatía, amnesia, neuropatía periférica (desconocida)
- Aparato respiratorio y tórax: tos, disnea (desconocida)
- Aparato digestivo: diarrea (desconocida)
- Trastorno hematológico: trombocitopenia (desconocida)
- Hepatobiliares: Muy raramente ictericia, hepatitis, raramente aumento de las transaminasas
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson (desconocida), reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (desconocida)
- Sistema musculoesquelético: raramente síndrome similar al lupus, desgarro muscular, muy raramente artralgia, miopatía necrotizante inmunomediada (desconocida)
- Trastorno renal: Muy raramente hematuria
- Otras: edema (desconocida)

Se informaron las siguientes reacciones adversas a algunas de las estatinas:
- Sistema psiconeurológico: depresión, trastorno del sueño (incluidos insomnio y pesadillas) (desconocida)
- Aparato respiratorio: excepcionalmente enfermedad pulmonar intersticial con la administración prolongada
- Aparato genitourinario: disfunción sexual, ginecomastia (desconocida)
- Hepatobiliares: insuficiencia hepática fatal y no fatal
Hubo informes post-comercialización excepcionales de trastorno cognitivo (por ej., hipoamnesia, olvido, amnesia, deterioro de la memoria, y confusión) asociado con el uso de estatinas. Estos problemas cognitivos se informaron para todas las estatinas. En general, los informes no son graves y se revierten al interrumpir el uso de estatinas, con tiempos variables hasta el comienzo de los síntomas (1 día a años) y la resolución de los síntomas (mediana de 3 semanas). En algunos casos, se ha notificado que las estatinas inducen de novo o agravan la miastenia gravis o miastenia ocular preexistentes.

⑥ Resultado de la vigilancia post-comercialización local
En la vigilancia post-comercialización para reevaluación, que se realizó en 3.081 sujetos durante 6 años, la tasa de incidencia de eventos adversos inesperados, independientemente de la relación con la medicación, fue del 10,06% (310 sujetos, 415 casos). En su mayoría fueron cefalea 0,78% (n=24, 24 casos), mareos 0,75% (n=23, 23 casos), aumento de la alanina aminotransferasa 0,58% (n=18, 18 casos), dolor de pecho, tos, mialgia 0,49% cada uno (n=15, 15 casos). La tasa de reacciones adversas al fármaco inesperadas, para las que no pudo excluirse una relación con la rosuvastatina, fue del 2,92% (n=90, 106 casos).

En las reacciones adversas al fármaco informadas, se observó principalmente aumento de la alanina aminotransferasa en el 0,55% (n=17, 17 casos). Y se observaron otras reacciones adversas al fármaco en este orden; mialgia 0,42% (n=13, 13 casos); cefalea 0,39% (n=12, 12 casos); aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre 0,29% (n=9, 9 casos); mareos 0,26% (n=8, 8 casos); estreñimiento, aumento de la aspartato aminotransferasa 0,16% cada uno (n=5, 5 casos); astenia, artralgia 0,13% cada uno (n=4, 4 casos); fatiga, anestesia 0,10% cada uno (n=3, 3 casos); disestesia, molestia en el pecho, náuseas, dolor abdominal, diarrea, disminución del apetito, distensión abdominal, prurito, prueba de la función hepática anormal 0,06% cada uno (n=2, 2 casos); síncope, pantalgia, calambre, gota, disfunción eréctil 0,03% cada uno (n=1, 1 caso).

En un sujeto se observaron mialgia y artralgia que fueron reacciones adversas al fármaco graves. Las reacciones adversas inesperadas y no informadas antes de la comercialización fueron las siguientes: artralgia 0,13% (n=4, 4 casos); fatiga, anestesia 0,10% cada uno (n=3, 3 casos); disestesia, molestia en el pecho, disminución del apetito, distensión abdominal, prueba de la función hepática anormal 0,06% cada uno (n=2, 2 casos); síncope, pantalgia, calambre, gota, disfunción eréctil 0,03% cada uno (n=1, 1 caso). Además, se informó 1 caso de artralgia como reacción adversa al fármaco grave inesperada.

Se informaron 98 reacciones adversas espontáneamente durante el período de reevaluación. Entre los casos antes mencionados, 2 casos de insuficiencia renal aguda y 1 caso cada uno de oliguria, trombocitopenia, y aumento de la creatinina en sangre fueron reacciones adversas al fármaco graves inesperadas.

8. PRECAUCIONES GENERALES

1) Conducción de vehículos y uso de maquinaria
No se han realizado estudios para determinar el efecto sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria. Los pacientes deberán tener en cuenta que ocasionalmente pueden aparecer mareos o cansancio. Al igual que otros antihipertensivos, se recomienda cuidado especialmente al conducir o usar maquinaria.

2) Amlodipino
(1) Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca: En un estudio de seguimiento a largo plazo controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA III y IV sin síntomas clínicos ni hallazgos objetivos indicadores de enfermedad isquémica subyacente, el amlodipino no tuvo efecto sobre la mortalidad cardiovascular total. En esta misma población, el amlodipino estuvo asociado con un aumento de los informes de edema pulmonar.
(2) Pacientes con insuficiencia hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática tienen una disminución de la depuración de amlodipino resultante en una mayor vida media. No se han establecido recomendaciones de dosis en estos pacientes; por consiguiente, se debe elegir la dosis con cuidado.
(3) Después de la discontinuación de este medicamento, se observa un efecto hipotensor prolongado debido a la larga vida media en plasma. Por lo tanto, el reemplazo del tratamiento requiere un cuidadoso seguimiento y ajuste de la dosis/del intervalo del tratamiento de reemplazo.
(4) Debido al lento comienzo de acción, no deberían esperarse efectos en pacientes con angina inestable, que requieren tratamiento de emergencia.

3) Valsartán
(1) Puede producirse hipotensión excesiva transitoria (con síncope, pérdida de conocimiento, etc.) en el paciente el primer día de uso de este medicamento. En este caso, interrumpir el uso del medicamento y tratar al paciente apropiadamente.
Para los pacientes que inician el tratamiento con una dosis baja, controlar cuidadosamente y aumentar la dosis en forma gradual, especialmente en los siguientes casos.

① Paciente en hemodiálisis
② Paciente que usa diuréticos (en pacientes con depleción grave de sodio y/o volumen, rara vez puede ocurrir hipotensión sintomática.)
③ Paciente con dieta hiposódica

(2) En pacientes con depleción grave de sodio y/o volumen debido a diuréticos en dosis altas, rara vez puede ocurrir hipotensión sintomática.
Se recomienda ajustar la depleción de sodio y/o volumen reduciendo las dosis de diuréticos o con otros métodos antes de usar valsartán. Si se produce hipotensión, colocar al paciente en posición supina y, si fuera necesario, administrar solución salina intravenosa mediante instilación. Continuar con el tratamiento una vez que la presión arterial se haya estabilizado.

(3) Pacientes con estenosis de la arteria renal: La administración a corto plazo de valsartán a doce pacientes con hipertensión renovascular secundaria a estenosis de la arteria renal unilateral no produjo cambios significativos en la hemodinamia renal, la creatinina sérica, ni

el nitrógeno ureico en sangre (BUN, *por sus siglas en inglés*). Sin embargo, otros fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona pueden aumentar la urea en sangre y la creatinina sérica en pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, por lo tanto, se recomienda controlar la función renal cuando los pacientes reciben tratamiento con valsartán.
En pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de un riñón solitario, se observó insuficiencia renal aguda inducida por disminución del flujo renal y de la presión de filtración glomerular.

(4) La dosis de valsartán no deberá exceder los 80 mg en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Casi todo el valsartán absorbido se elimina en la bilis, esencialmente sin cambios, y se observó una baja tasa de eliminación en pacientes con obstrucción biliar. Por lo tanto, se deberá evitar el uso de este fármaco en dichos pacientes. Se observó duplicación de la exposición (AUC) en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada en comparación con sujeto sanos.

(5) En pacientes post-infarto de miocardio y/o insuficiencia cardíaca que usan valsartán, la presión arterial disminuye en la mayoría de los casos, pero no es necesaria la interrupción del tratamiento si la hipotensión persiste. Es necesario tener cuidado al iniciar el uso de valsartán en pacientes post-infarto de miocardio y/o insuficiencia cardíaca.

Como resultado de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), se espera un cambio en la función renal. En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave), el tratamiento con inhibidores de la ECA y con antagonistas de la angiotensina II ha estado asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y rara vez con insuficiencia renal aguda y/o muerte. Se observaron síntomas similares en pacientes que usan valsartán, por lo tanto, no puede excluirse que el uso de valsartán pueda estar asociado con deterioro de la función renal.
Tampoco se recomienda la triple combinación de un inhibidor de la ECA, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides, y valsartán debido a que esta combinación aparentemente aumenta el riesgo de morbimortalidad por insuficiencia cardíaca.
En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca, se observó aumento de los niveles de nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, y potasio. En general, este síntoma es menor y transitorio. Es posible que este síntoma se observe más en pacientes con deterioro de la función renal. Se deberá considerar la interrupción o reducción de la dosis de valsartán y/o de los diuréticos.

(6) Dado que el nivel de potasio sérico puede aumentar en pacientes con hiperpotasemia se deberá evitar el uso de este medicamento a menos que el tratamiento se considere esencial. Es posible que se observe hipopotasemia en pacientes con insuficiencia renal, diabetes, y

otros pacientes en los que los niveles de potasio sérico aumentan con facilidad. Se deberá controlar cuidadosamente el nivel de potasio sérico.

(7) Actualmente no hay experiencia sobre el uso seguro de valsartán en pacientes con trasplante renal reciente.

(8) Se ha reportado angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de angiotensina II. Estos pacientes presentaron dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la suspensión de los antagonistas de los receptores de angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe suspender el valsartán y se debe iniciar una monitorización adecuada hasta que se logre la resolución completa de los síntomas.

4) Rosuvastatina
(1) Enfermedad pulmonar intersticial: Se han informado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con el tratamiento a largo plazo. Las características de presentación pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro de la salud general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, se deberá interrumpir el tratamiento con estatinas.

(2) Hubo informes post-comercialización excepcionales de insuficiencia hepática fatal y no fatal en pacientes que tomaban estatinas, incluida la rosuvastatina. Si durante el tratamiento con rosuvastatina se produce daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia, interrumpir de inmediato el tratamiento. Si no se establece otra etiología, no reanudar este fármaco.

(3) Se han informado aumentos en los niveles de HbA1c y glucosa sérica en ayunas con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida la rosuvastatina.

(4) Diabetes mellitus: Algunas evidencias indican que las estatinas como clase aumentan la glucemia y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en el futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia donde es apropiado un cuidado formal de la diabetes. Sin embargo, este riesgo se compensa con la reducción del riesgo vascular con estatinas y, por lo tanto, no deberá ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes en riesgo (glucosa en ayunas 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC >30 kg/m^2, triglicéridos elevados, hipertensión) deberán ser controlados tanto clínica como bioquímicamente de acuerdo con las guías de tratamiento.
En el estudio JUPITER, la frecuencia general informada de diabetes mellitus fue del 2,8% en el grupo con rosuvastatina y del 2,3% en el grupo con placebo, principalmente en pacientes con glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L.

(5) Polimorfismos genéticos: Se informa que los polimorfismos individuales de SLCO1B1(OATP1B1) c.521CC y ABCG2(BCRP) c.421AA están asociados con una mayor exposición a rosuvastatina (AUC) en comparación con los genotipos SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Esta genotipificación específica no está establecida en la práctica clínica, pero para los pacientes que se sabe que tienen estos tipos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria más baja de rosuvastatina.

(6) Miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM): Se informaron casos de MNIM, una enfermedad muscular autoinmune asociada con el uso de estatinas. La MNIM se caracteriza por: debilidad de los músculos proximales y creatinquinasa sérica elevada, las cuales persisten a pesar de la discontinuación del tratamiento con estatinas; biopsia muscular que demuestra miopatía necrotizante; y mejoría con inmunosupresores.

(7) Reacciones adversas cutáneas graves: Se informaron reacciones adversas cutáneas graves fatales como Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, *por sus siglas en inglés*). Se deberá informar a los pacientes de los síntomas y signos de reacciones cutáneas adversas graves y controlarlos cuidadosamente. Si los pacientes presentan síntomas y signos de estas reacciones cutáneas, se deberá interrumpir el tratamiento de inmediato y considerar la administración de otros medicamentos. Si los pacientes experimentaron previamente reacciones graves como Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) durante el tratamiento con rosuvastatina, no se deberá reanudar el tratamiento.

(8) Miastenia gravis o miastenia ocular: En algunos casos, se ha informado que las estatinas inducen o agravan miastenia gravis u ocular pre-existente. Este medicamento debe usarse con precaución en pacientes con estas afecciones. Se debe suspender su administración si se produce o empeora la miastenia gravis u ocular.

9. INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

No se observaron interacciones farmacocinéticas en el estudio de interacciones farmacológicas en voluntarios sanos que recibieron amlodipino 10 mg, valsartán 160 mg, y rosuvastatina 20 mg. No se realizó un estudio de interacciones farmacológicas entre la combinación de amlodipino/ valsartán/ rosuvastatina y otros fármacos, pero a continuación se listan estudios para los fármacos individuales.

1) Amlodipino
① Simvastatina: La coadministración de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en

comparación con simvastatina sola. En pacientes que reciben amlodipino, limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios.
② Inhibidores de CYP3A4: La coadministración de una dosis diaria de 180 mg de diltiazem con 5 mg de amlodipino en pacientes ancianos hipertensos causó un aumento del 57% en la exposición sistémica a amlodipino.
El uso concomitante de amlodipino e inhibidores de CYP3A4 potentes o moderados (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de amlodipino en mayor grado que el diltiazem. El amlodipino deberá usarse con cuidado cuando se administra simultáneamente con inhibidores de CYP3A4.
③ Inductores de CYP3A4: Al coadministrar inductores conocidos de CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se deberá controlar la presión arterial y considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores de CYP3A4 potentes (ej. rifampicina, hierba de San Juan).
④ Otros: El amlodipino es seguro cuando se usa solo, y en la administración simultánea con un diurético tiazida, alfabloqueante, betabloqueante, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, dinitrato de isosorbida de liberación prolongada, comprimido sublingual de nitroglicerina, digoxina, warfarinaa, atorvastatina, sildenafil, aluminio/magnesio (antiácido), cimetidina, AINE, antibióticos, hipoglucemiantes orales, etanol (alcohol), y ciclosporina.
⑤ Jugo de pomelo: La exposición a amlodipino puede aumentar debido a la inhibición e CYP3A4 por la administración de amlodipino con jugo de pomelo. Sin embargo, la coadministración de 240 mL de jugo de pomelo con una sola dosis oral de 10 mg de amlodipino en 20 voluntarios sanos no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética del amlodipino.
⑥ Tacrolimus: Existe un riesgo de aumento de los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando se coadministra con amlodipino. Para evitar la toxicidad por tacrolimus, la administración de amlodipino en pacientes tratados con tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y el ajuste de la dosis de tacrolimus cuando sea apropiado.
⑦ Para información de seguridad adicional, consultar la información autorizada de amlodipino.

2) Valsartán
① Los datos de los estudios clínicos demostraron que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II o aliskirén está asociado con una mayor frecuencia de eventos adversos como hipotensión, síncope, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluida insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo fármaco con acción sobre el SRAA. Controlar cuidadosamente la presión arterial, la función renal y los electrolitos en pacientes que reciben valsartán y otros fármacos que afectan el SRAA. El uso

concomitante de valsartán y aliskirén en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal moderada a grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m^2) está contraindicado.
② Potasio: Para el uso concomitante de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio, u otros fármacos que pueden incrementar los niveles de potasio (heparina, etc.) se requiere tener cuidado. Se deberán controlar los niveles de potasio según sea apropiado.
③ Antinflamatorios no esteroides (AINE): Cuando se administran antagonistas de la angiotensina II simultáneamente con AINE (por ej., aspirina o inhibidor selectivo de la COX-2 como antiinflamatorio), puede atenuarse el efecto antihipertensivo. En particular, el uso de valsartán puede aumentar el riesgo de deterioro de la función renal en pacientes ancianos con depleción de volumen (incluidos los pacientes que usan diuréticos) o pacientes con insuficiencia renal. Si se inicia tratamiento con valsartán o se cambia el modo de administración en pacientes que usan AINE, se recomienda controlar la función renal.
④ Litio: Se informaron aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y la toxicidad por litio durante el uso simultáneo de inhibidores de la ECA o antagonistas de la angiotensina II. Si la combinación demuestra ser necesaria, se recomienda un cuidadoso control de los niveles séricos de litio. En el caso de uso concomitante de tiazidas, la toxicidad por litio puede aumentar.
⑤ Transportadores: Los datos in vitro indican que el valsartán es un sustrato del transportador de captación hepática OATP1B1 y del transportador de eflujo hepático MRP2. La coadministración de inhibidores del transportados de captación (ej. rifampicina, ciclosporina) o un transportador de eflujo (ej. ritonavir) puede aumentar la exposición sistémica al valsartán.
⑥ En los estudios de interacciones farmacológicas con valsartán, no se observaron interacciones de significación clínica entre valsartán y ninguna de las siguientes sustancias: cimetidina, warfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, amlodipino, glibenclamida.

3) Rosuvastatina
① Efecto de los medicamentos coadministrados sobre la rosuvastatina
Los resultados de estudios *in vitro* e *in vivo* demuestran que la rosuvastatina no es inhibidora ni inductora de las isoenzimas del citocromo P450.
La rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras que incluyen el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de rosuvastatina con medicamentos que inhiben estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y un aumento del riesgo de miopatía (consultar la tabla siguiente).

Régimen de dosis de fármacos que interactúan	**Régimen de dosis de rosuvastatina**	**Cambio en el AUC de la rosuvastatina**

Ciclosporina 75 mg BID a 200 mg BID, 6 meses	10 mg OD, 10 días	7,1 veces↑
Darolutamida 600 mg BID, 5 días	5 mg, dosis única	5,2 veces↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 días	5 mg, dosis única	3,8 veces↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 días	10 mg, dosis única	3,1 veces↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, dosis única	2,7 veces↑
Ombitasvir 25 mg/ paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 días	5 mg, dosis única	2,6 veces↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 días	10 mg, dosis única	2,3 veces↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 días	5 mg OD, 7 días	2,2 veces↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 días	20 mg OD, 7 días	2,1 veces↑
Clopidogrel 300 mg de carga, seguida de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	2 veces↑
Gemfibrozilo 600 mg BID, 7 días	80 mg, dosis única	1,9 veces↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 días	10 mg, dosis única	1,6 veces↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 días	10 mg OD, 7 días	1,5 veces↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 días	10 mg, dosis única	1,4 veces↑
Dronedarona 400 mg BID	10 mg	1,4 veces↑
Itraconazol 200 mg OD, 5 días	10 mg, dosis única 80 mg, dosis única	1,4 veces↑ 1,3 veces↑
Ezetimiba 10 mg OD, 14 días	10 mg, OD, 14 días	1,2 veces↑
Fosamprenavir 700 mg/ ritonavir 100 mg BID, 8 días	10 mg, dosis única	Sin efecto clínicamente significativo
Aleglitazar 0,3 mg, 7 días	40 mg, 7 días	Sin efecto clínicamente significativo
Silimarina 140 mg TID, 5 días	10 mg, dosis única	Sin efecto clínicamente significativo
Fenofibrato 67 mg TID, 7 días	10 mg, 7 días	Sin efecto clínicamente significativo

Rifampicina 450 mg OD, 7 días	20 mg, dosis única	Sin efecto clínicamente significativo
Ketoconazol 200 mg BID, 7 días	80 mg, dosis única	Sin efecto clínicamente significativo
Fluconazol 200 mg OD, 11 días	80 mg, dosis única	Sin efecto clínicamente significativo
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	80 mg, dosis única	20% ↓
Baicalina 50 mg TID, 14 días	20 mg, dosis única	47% ↓

Otros medicamentos
- Antiácidos: La administración simultánea de rosuvastatina con una suspensión antiácida que contenía hidróxido de aluminio y magnesio produjo una disminución en la concentración plasmática de rosuvastatina de aproximadamente el 50%. Este efecto se atenuó cuando el antiácido se administró 2 horas después de la rosuvastatina. No se ha estudiado la relevancia clínica de esta interacción.
- Ácido fusídico: No se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. Al igual que con otras estatinas, se informaron reacciones adversas musculares que incluyen rabdomiólisis en pacientes que recibían esta combinación junto con la administración de ácido fusídico sistémico. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de rosuvastatina y ácido fusídico. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, se deberá suspender el tratamiento con rosuvastatina durante el tratamiento con ácido fusídico. Si no es posible suspender el tratamiento, controlar cuidadosamente.
- Ticagrelor: El ticagrelor podría afectar la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. En algunos casos, el uso concomitante de ticagrelor y rosuvastatina provocó una disminución de la función renal, aumento de la concentración de CPK y rabdomiólisis.

② Efecto de la rosuvastatina sobre los medicamentos coadministrados
- Warfarina: No se observaron interacciones farmacocinéticas entre la warfarina y la rosuvastatina. Sin embargo, al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la combinación de rosuvastatina y warfarina puede dar lugar a un aumento de la razón internacional normalizada (RIN), en comparación con la warfarina sola. Es conveniente realizar un control apropiado de la RIN al iniciar el tratamiento o al aumentar la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con antagonistas de la vitamina K (ej. warfarina).
- Ciclosporina: La administración concomitante de rosuvastatina y ciclosporina no afectó las concentraciones plasmáticas de ciclosporina.

- Fenofibrato/derivados del ácido fíbrico (fibratos): No se observaron interacciones farmacocinéticas entre el fenofibrato y la rosuvastatina, pero pueden presentarse interacciones farmacodinámicas. La monoterapia con gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos, y ácido nicotínico como hipolipemiante (más de 1 g por día) puede inducir miopatía; por lo tanto, estos fármacos pueden aumentar el riesgo de miopatía cuando se los administra simultáneamente con inhibidores de la HMG CoA reductasa. Cuando se coadministran fibratos, la administración de 40 mg de rosuvastatina está contraindicada y se recomienda una dosis inicial de 5 mg.
- Anticonceptivo oral: El uso concomitante de rosuvastatina y un anticonceptivo oral produjo un aumento en el AUC del etinilestradiol y del norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Se deberán considerar estos aumentos de los niveles plasmáticos al seleccionar las dosis de los anticonceptivos orales. No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes que reciben rosuvastatina y TRH concomitantemente; por consiguiente, no puede excluirse un efecto similar. No obstante, la combinación se ha usado ampliamente en mujeres en los ensayos clínicos y fue bien tolerada.
- Efectos sobre otros medicamentos: No se observan interacciones clínicamente relevantes con digoxina o ezetimiba.

10. USO DURANTE EL EMBARAZO O LA LACTANCIA

No se ha establecido la seguridad de este medicamento. Evitar su uso durante el embarazo o la lactancia.
1) Embarazo
① Combinación amlodipino/valsartán
No puede excluirse el riesgo de los antagonistas de la angiotensina II (AAII) para el feto. Se informaron casos de morbimortalidad fetal en mujeres embarazadas que usaron inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona) cuando cursaban el segundo y tercer trimestre de embarazo. Existe riesgo de teratogenicidad después de la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo. Se informaron casos de aborto espontáneo, oligohidramnios, y neonatos con deterioro de la función renal en mujeres embarazadas que usaron accidentalmente valsartán. Al igual que otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, las mujeres que planean quedar embarazadas deberán evitar el uso de la combinación amlodipino/valsartán. Los médicos deberán informar a las pacientes en edad fértil acerca del riesgo potencial de la exposición a medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona durante el embarazo. Cuando se detecta un embarazo, interrumpir la administración de la combinación amlodipino/valsartán lo antes posible.

② Rosuvastatina

No se ha establecido la seguridad de la rosuvastatina en mujeres embarazadas; por lo tanto, el uso de rosuvastatina está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deberán usar un método anticonceptivo efectivo. Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo fetal, el beneficio del tratamiento durante el embarazo compensa el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa. Los estudios en animales proporcionan escasa evidencia sobre toxicidad reproductiva. Si una paciente queda embarazada durante el uso de este medicamento, se deberá interrumpir el tratamiento de inmediato.

2) Lactancia materna
En estudios en animales, el valsartán y la rosuvastatina se excretan en la leche de ratas. El amlodipino se excreta en la leche materna. Por lo tanto, se deberá interrumpir el tratamiento con este fármaco durante la lactancia. Si el tratamiento es esencial, suspender la lactancia.

11. USO PEDIATRICO

No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños menores de 18 años. No se recomienda el uso de este medicamento en niños.

12. USO EN ANCIANOS

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos, pero no puede excluirse una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores. Por lo tanto, este medicamento debe usarse con cuidado. La depuración de amlodipino en pacientes ancianos mayores de 75 años es reducida, por lo tanto, puede requerirse una dosis inicial más baja y aumentarla lentamente. Dado que, en general, una reducción excesiva de la presión arterial puede causar infartos cerebrales u otros eventos adversos en pacientes ancianos, se la considera inapropiada. Usar este medicamento con cuidado, por ejemplo, empezando con la dosis mínima, etc. En el estudio de farmacodinamia en pacientes ancianos, se observa que la concentración plasmática de valsartán es mayor en ancianos que en más jóvenes.

13. EFECTOS EN LAS PRUEBAS DE LABORATORIO CLÍNICO

1) En pacientes hipertensos que usaban la combinación valsartán/amlodipino, raramente los resultados de las pruebas de laboratorio presentaron cambios significativos respecto del valor inicial. Se observó un mayor nivel de BUN en el 5,5% de los pacientes que usaban valsartán-amlodipino concomitantemente y en el 5,5% de los pacientes que usaron valsartán como monoterapia en comparación con el 4,5% de los pacientes tratados con placebo.
2) Si bien se informó aumento de los valores de la función hepática con el uso de valsartán, no es necesario un control especial en pacientes con hipertensión esencial (primaria).

14. SOBREDOSIS

No existe experiencia de sobredosis con este medicamento. A continuación, se describe la experiencia con la monoterapia.

1) Amlodipino
Los datos disponibles indican que una sobredosis grave podría dar lugar a vasodilatación periférica excesiva y posiblemente taquicardia refleja. Se ha informado hipotensión sistémica marcada y probablemente prolongada inclusive con shock con resultado fatal. En voluntaries sanos, se ha demostrado que el uso de carbón activado hasta 2 horas después de la administración de amlodipino 10 mg reduce la tasa de absorción de amlodipino. En algunos casos, el lavado gástrico puede ser beneficioso. Una hipotensión clínicamente significative por sobredosis de amlodipino requiere soporte cardiovascular activo que incluye control frecuente de la función cardiorrespiratoria, elevación de las extremidades y atención al volumen circulante y al gasto urinario. Un vasoconstrictor puede ser de ayuda para restaurar el tono vascular y la presión arterial, siempre que su uso no esté contraindicado. El gluconato de calcio intravenosos puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio. Debido a la alta unión a proteínas del amlodipino, es probable que la diálisis no sea beneficiosa. Rara vez, se ha reportado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino, que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco podrían ser factores desencadenantes.

2) Valsartán
No hay experiencia de sobredosis con valsartán en pacientes, pero las manifestaciones más probables de sobredosis serían hipotensión marcada, colapso circulatorio, shock, taquicardia, podría ocurrir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). Si el paciente se presenta inmediatamente después de la administración de valsartán, inducir el vómito o administrar carbón activado y de todos modos administrar solución salina normal por vía intravenosa. Si se produce hipotensión, se deberá colocar al paciente en posición supina y corregir el volumen. La hemodiálisis no es una medida de apoyo efectiva.

3) Rosuvastatina
No existe tratamiento específico en caso de sobredosis. En el caso de sobredosis, se deberá tratar al paciente sintomáticamente y con medidas de apoyo según se requiera. Se deberán controlar la función hepática y los niveles de CK. Es improbable que la hemodiálisis sea beneficiosa.

15. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

1) Farmacología clínica

(1) Amlodipino: Este antihipertensivo en un antagonista del calcio que inhibe el influjo transmembrana de los iones de calcio hacia el músculo liso vascular y el músculo cardíaco. Este medicamento ofrece un efecto hipotensor al dilatar la arteriola glomerular aferente para aumentar la tasa de filtración glomerular mediante su acción diurética.
(2) Valsartán: Este antagonista de la angiotensina II bloquea el efecto vasconstrictor de la angiotensina II, a través de su acción antagonista selectiva y competitiva. Esto genera un efecto hipotensor por la vasodilatación causada por el aumento de la concentración de la renina en sangre.
(3) Rosuvastatina: Es un inhibidor de la 3-hidroxi-3 metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima limitante de la velocidad de conversión de HMG-CoA en mevalonato, un precursor del colesterol.

2) Farmacocinética

(1) Se realizó un estudio biofarmacéutico para comparar la biodisponibilidad de este fármaco (amlodipino/valsartán/rosuvastatina) con el uso concomitante de los fármacos (combinación amlodipino/valsartán y rosuvastatina como monofármaco). En total, 53 voluntarios sanos y en ayunas recibieron una sola dosis de una combinación en dosis fija, que contiene 3 principios activos, o medicamentos comercializados, que son amlodipino/valsartán 5/160 mg con rosuvastatina 10 mg (estudio cruzado 2 por 2). Cuando se realizó una evaluación comparativa de los parámetros farmacocinéticos ($AUC_{última}$, $C_{máx}$) mediante el análisis de la concentración plasmática de amlodipino, valsartán, y rosuvastatina, el intervalo de confianza del 90% de la media logarítmica de la diferencia de los parámetros evaluados estaban en el rango de bioequivalencia.
(2) Se realizó un estudio farmacocinético comparativo cruzado para evaluar las interacciones farmacológicas entre amlodipino/valsartán y rosuvastatina. En total, 57 voluntarios sanos recibieron la monoterapia de rosuvastatina 20 mg o amlodipino/valsartán 10/160 mg o tratamiento combinado durante 17 días (estudio cruzado 2 por 2). Como resultado de la prueba, no se observaron interacciones farmacocinéticas.
(3) Otros estudios farmacocinéticos con otros medicamentos demuestran un aumento de aproximadamente 2 veces en la mediana del AUC y la $C_{máx}$ en sujetos asiáticos (japoneses, chinos, filipinos, vietnamitas y coreanos) en comparación con caucásicos. Un análisis farmacocinético poblacional no reveló diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética entre los grupos de población caucásica y negra.

3) Estudios clínicos
Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, de 8 semanas en 203 pacientes (conjunto de seguridad), que tenían hipertensión y dislipidemia, para una evaluación comparativa de la eficacia y la seguridad de la combinación

amlodipino/valsartán/rosuvastatina, o la combinación amlodipino/valsartán, o el tratamiento combinado valsartán/rosuvastatina.
Los sujetos recibieron una sola dosis diaria de valsartán 160 mg durante un período de corrección de hábitos de vida de 4 semanas, y los sujetos con una presión arterial sistólica en sedestación no inferior a 140 mg y un nivel de C-LDL adecuado de acuerdo con la clasificación NCEP ATP III al finalizar dicho período fueron asignados aleatoriamente para recibir este fármaco (amlodipino/valsartán/rosuvastatina 10/160/20 mg) o amlodipino/valsartán 10/160 mg o valsartán/rosuvastatina 160/20 mg.
Como variables principales, se evaluaron el cambio en la PAS en sedestación (PASsed) con este fármaco en comparación con el grupo valsartán y rosuvastatina, y el cambio (%) en el C-LDL con este fármaco en comparación con el grupo amlodipino/valsartán.

Al realizar el análisis de varianza (ANCOVA), el cual ajusta la media basal por las covariables, de las variables principales, que eran el cambio en el valor de la PASsed y del C-LDL desde el inicio, se demostró que el cambio en la PAS en sedestación y el C-LDL en el grupo de prueba fue superior a los grupos comparadores respectivos (p <0,0001).

<cambio en la PASsed desde el inicio después de 8 semanas de administración>

PASsed (mmHg)	**Este fármaco**	**Grupo Valsartán/Rosuvastatina**
FAS	N=63	N=67
Diferencia (Media de MC± Error estándar)	-24,36±1,70	-8.04±1.65
Diferencia entre los grupos (Media de MC± Error estándar))	-16,32±2,37	
Intervalo de confianza del 95%	[-21,01; -11,63]	
Valor de p (entre los grupos)*	<0,0001	

*Se usó el modelo ANCOVA para hacer una comparación entre los grupos. En el análisis, el cambio en la PASsed era la variable de respuesta, la PASsed inicial y el grupo de prueba eran variables independientes. FAS; Conjunto de análisis completo

<Cambio en el C-LDL desde el inicio después de 8 semanas de administración>

C-LDL (%)	**Este fármaco**	**Grupo Amlodipino/Valsartán**
FAS	N=63	N=62
Diferencia (Media de MC± Error estándar)	-53,65±1,95	1.00±1.96
Diferencia entre los grupos (Media de MC± Error estándar))	-54,65±2,77	

Intervalo de confianza del 95%	[-60,12; -49,17]
Valor de p (entre los grupos) *	<0,0001

**Se usó el modelo ANCOVA para hacer una comparación entre los grupos. En el análisis, el cambio en el C-LDL era la variable de respuesta, el C-LDL inicial y el grupo de prueba eran variables independientes. FAS; Conjunto de análisis completo

4) Toxicidad

(1) Toxicidad de dosis repetidas

Se realizó una evaluación toxicológica de dosis repetidas de 13 semanas con el fármaco de prueba (amlodipino/valsartán/rosuvastatina) en ratas, y los resultados no revelaron nuevos cambios toxicológicos además de los cambios toxicológicos ya conocidos de cada sustancia.

(2) Toxicidad reproductiva y del desarrollo

No se llevó a cabo un estudio de toxicología reproductiva y del desarrollo para desarrollar la combinación de dosis fijas, pero a continuación se presenta la toxicidad reproductiva y del desarrollo conocida de cada sustancia.

① Amlodipino

Los estudios reproductivos en ratas y ratones demostraron retraso de la fecha de parto y trabajo de parto prolongado con dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada en humanos en mg/kg. No se observó otra toxicidad reproductiva.

② Valsartán

En ratas, dosis tóxicas para la madre (600 mg/kg/día) durante los últimos días de la gestación y la lactancia dieron lugar a menor sobrevida, menor aumento de peso y retraso en el desarrollo de la cría.

El valsartán no tuvo efectos adversos sobre la función reproductiva de ratas macho o hembra con dosis orales de hasta 200 mg/kg/día. Esta dosis es 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m^2.

En un estudio de desarrollo embriofetal en ratones, ratas y conejos, se observó fetotoxicidad asociada con toxicidad materna en ratas que recibieron 600 mg/kg/día y conejos que recibieron 10 mg/kg/día.

Estas dosis son aproximadamente 0,6 y 18 veces la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m^2 (los cálculos asumen una dosis oral de 320 mg/día y una paciente de 60 kg).

En ratones que recibieron 600 mg/kg/día, no hubo evidencia de toxicidad materna ni fetotoxicidad. Esta dosis era 9 veces la dosis máxima recomendada en humanos en mg/m^2.

③ Rosuvastatina

La toxicidad reproductiva fue evidente en ratas, con crías de menor tamaño y peso y menor sobrevida con dosis tóxicas para la madre, con exposiciones sistémicas varias veces por encima del nivel de exposición terapéutico.

CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO

Almacenar de acuerdo con lo último aprobado en el registro sanitario.
Mantener en su envase original, protegido del calor, luz y humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicado en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.
No dejar al alcance de los niños

BIBLIOGRAFÍA

Ficha técnica del producto EXONE-R autorizada por la agencia de medicamentos de Corea del sur (MFDS). Revisión 12/02/26