

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rosuvastatina/Fenofibrato Intas 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película
Rosuvastatina/Fenofibrato Intas 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película
Rosuvastatina/Fenofibrato Intas 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rosuvastatina/Fenofibrato Intas 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película:
Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 160 mg de fenofibrato.

Rosuvastatina/Fenofibrato Intas 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 fenofibrato.

Rosuvastatina/Fenofibrato Intas 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 fenofibrato.

Excipiente con efecto conocido

Rosuvastatina/Fenofibrato Intas 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película:
Cada comprimido recubierto con película contiene 435 mg de lactosa.

Rosuvastatina/Fenofibrato Intas 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película:
Cada comprimido recubierto con película contiene 429 mg de lactosa.

Rosuvastatina/Fenofibrato Intas 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película:
Cada comprimido recubierto con película contiene 419 mg de lactosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Rosuvastatina/Fenofibrato Intas 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película:
Comprimidos recubiertos con película de aproximadamente 21,1 mm x 10,2 mm, de color marrón oscuro y forma ovalada, biconvexos, con la marca «KF1» grabada en una cara y la otra, lisa.

Rosuvastatina/Fenofibrato Intas 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película:
Comprimidos recubiertos con película de aproximadamente 21,1 mm x 10,2 mm, de color marrón claro y forma ovalada, biconvexos, con la marca «KF2» grabada en una cara y la otra, lisa.

Rosuvastatina/Fenofibrato Intas 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película:
Comprimidos recubiertos con película de aproximadamente 21,1 mm x 10,2 mm, de color rosa y forma ovalada, biconvexos, con la marca «KF3» grabada en una cara y la otra, lisa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rosuvastatina/Fenofibrato Intas está indicado como tratamiento complementario a la dieta y otros tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, el ejercicio, reducción de peso) para el tratamiento de la hiperlipidemia mixta, como terapia de sustitución en pacientes adultos con alto riesgo cardiovascular, que estén adecuadamente controlados con rosuvastatina y fenofibrato, administrados simultáneamente al mismo nivel de dosis, pero como productos separados.

4.2 Posología y forma de administración

Antes de iniciar el tratamiento, se debe prescribir al paciente una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol y triglicéridos, que continuará durante el tratamiento.

Rosuvastatina/Fenofibrato Intas no es adecuado como tratamiento inicial. El inicio del tratamiento sólo debe realizarse administrando cada uno de los componentes por separado y una vez establecidas las dosis adecuadas, será posible cambiar a la dosis adecuada de la combinación a dosis fijas.

Posología

Adultos

Rosuvastatina/Fenofibrato Intas se puede administrar en un intervalo de dosis de 5 mg/160 mg a 20 mg/160 mg. La dosis recomendada es un comprimido al día.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg/160 mg (ver sección 4.4). Debe tenerse en cuenta la función renal en los pacientes de edad avanzada (ver secciones 4.3 y 4.4).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

Rosuvastatina/Fenofibrato Intas está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, [definida por una TFGe < 60 ml/min/1,73 m² (ver sección 4.3)] ya que se recomienda una dosis más baja de fenofibrato en pacientes con insuficiencia renal moderada (cuya TFGe es de 30 a 59 ml/min/1,73 m²). Si durante el seguimiento la TFGe disminuye de forma continuada a < 60 ml/min/1,73 m², se deberá suspender el tratamiento con rosuvastatina/fenofibrato.

Insuficiencia hepática

Debido a la ausencia de datos, no se recomienda el uso de Rosuvastatina/Fenofibrato Intas en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4). Rosuvastatina/Fenofibrato está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3).

Raza

Se ha observado una exposición sistémica aumentada de la rosuvastatina en pacientes de origen asiático (ver secciones 4.4 y 5.2). En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg/160 mg. Rosuvastatina/Fenofibrato Intas no es adecuado como tratamiento inicial. El inicio del tratamiento solo debe realizarse administrando cada uno de los componentes por separado y una vez establecidas las dosis adecuadas, será posible cambiar a la dosis adecuada de la combinación a dosis fijas.

Polimorfismos genéticos

Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden provocar una exposición aumentada a la rosuvastatina (ver sección 5.2). En los pacientes que se sabe que presentan estos tipos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria menor de Rosuvastatina/Fenofibrato Intas no es adecuado como tratamiento inicial. El inicio del tratamiento solo debe realizarse administrando cada uno de los componentes por separado y una vez establecidas las dosis adecuadas, será posible cambiar a la dosis adecuada de la combinación a dosis fijas.

Pacientes con factores de predisposición a la miopatía

En pacientes con factores de predisposición a la miopatía, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg/160 mg (ver sección 4.4). Rosuvastatina/Fenofibrato Intas no es adecuado como tratamiento inicial. El inicio del tratamiento solo debe realizarse administrando cada uno de los componentes por separado y una vez establecidas las dosis adecuadas, será posible cambiar a la dosis adecuada de la combinación a dosis fijas.

Tratamiento concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (p. ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluida la rhabdomiólisis) es mayor cuando se administra Rosuvastatina/Fenofibrato Intas de forma concomitante con algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, como combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir o tipranavir; ver secciones 4.4 y 4.5).

Rosuvastatina/fenofibrato está contraindicado en la administración concomitante de ciclosporina y la combinación sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver secciones 4.3 y 4.5).

Siempre que sea posible, se debe contemplar el uso de un medicamento alternativo, y, si fuese necesario, considerar suspender temporalmente el tratamiento con Rosuvastatina/Fenofibrato Intas. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con Rosuvastatina/Fenofibrato Intas, se deben analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de Rosuvastatina/Fenofibrato Intas (ver sección 4.5).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rosuvastatina/Fenofibrato Intas en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles. Por lo tanto, Rosuvastatina/Fenofibrato Intas no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

Vía oral.

El comprimido debe tragarse entero durante una comida.

4.3 Contraindicaciones

- En pacientes con hipersensibilidad a los principios activos (rosuvastatina, fenofibrato) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- En pacientes con enfermedad renal moderada a grave (tasa de filtración glomerular estimada < 60 ml/min/1,73 m²) (ver sección 4.2).
- En pacientes con enfermedad hepática activa, incluidas elevaciones persistentes e injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere el triple del límite superior de la normalidad (LSN) (ver sección 4.4) e insuficiencia hepática (incluidas la cirrosis biliar y una alteración de la función hepática persistente e injustificada).
- En pacientes con pancreatitis aguda o crónica, a excepción de la pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia grave.
- En pacientes con miopatía (ver sección 4.4).
- En pacientes que estén recibiendo una combinación concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5).

- En pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina (ver sección 4.5).
- Durante el embarazo y la lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados (ver sección 4.6).
- En pacientes con enfermedad de la vesícula biliar conocida.
- En pacientes con fotoalergia o reacciones fototóxicas conocidas durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno..

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Causas secundarias de la hiperlipidemia

La hipercolesterolemia secundaria causada por la diabetes mellitus de tipo 2 no controlada, el hipotiroidismo, el síndrome nefrótico, la disproteinemia, una enfermedad hepática obstructiva o el alcoholismo se deben tratar debidamente antes de considerar el tratamiento con fenofibrato. Se pueden observar hipercolesterolemias secundarias relacionadas con el tratamiento farmacológico con diuréticos, betabloqueantes, estrógenos, progestágenos, anticonceptivos orales combinados, inmunosupresores e inhibidores de la proteasa. En esos casos, es necesario determinar si la hiperlipidemia es primaria o secundaria (los posibles niveles elevados de lípidos podrían estar causados por esos fármacos).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Al igual que con otros fármacos hipolipemiantes, la rosuvastatina o el fenofibrato se han asociado a la aparición de mialgia, miopatía y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal secundaria. La rabdomiólisis es un trastorno agudo y potencialmente mortal del músculo estriado que, puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento y que se caracteriza por una destrucción muscular masiva asociada a una elevación importante de la CK (normalmente >30 o 40 veces el LSN) que termina produciendo mioglobinuria.

El riesgo de toxicidad muscular aumenta con la administración conjunta de un fibrato y un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-Coenzima A (HMG-CoA) reductasa. En todos los pacientes que presenten síntomas musculares idiopáticos, como dolor o dolor a la palpación, debilidad muscular o calambres musculares, se tiene que contemplar la posibilidad de una miopatía y se recomienda medir los valores de CK (ver más adelante).

Por consiguiente, antes de iniciar el tratamiento, se debe sopesar con cuidado la relación entre el posible beneficio y el riesgo de rosuvastatina/fenofibrato y vigilar en los pacientes la aparición de signos de toxicidad muscular. Algunos factores de predisposición, como edad > 70 años, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipotiroidismo, antecedentes personales de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato, antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias o abuso del alcohol, pueden aumentar el riesgo de toxicidad muscular, por lo que en esos pacientes se recomienda medir los valores de CK antes de iniciar el tratamiento combinado (ver más adelante).

No debe emplearse rosuvastatina/fenofibrato en pacientes con trastornos agudos graves que sugieran una miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a la rabdomiólisis (p. ej., sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, traumatismo, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos graves o convulsiones no controladas).

El riesgo de toxicidad muscular puede aumentar si rosuvastatina/fenofibrato se administra con otro fibrato, estatina, niacina, ácido fusídico u otras sustancias concomitantes específicas (para interacciones específicas ver sección 4.5)

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 descartar una interacción farmacodinámica (ver sección 4.5) y se debe extremar la precaución con el uso concomitante

Medida de la creatina-cinasa

No deben medirse los niveles de creatina-cinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($> 5 \times \text{LSN}$), se debe realizar de nuevo el análisis al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si el nuevo análisis confirma los valores iniciales de CK $> 5 \times \text{LSN}$, no se debe iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento

Rosuvastatina/Fenofibrato Intas está indicado en pacientes adultos, ya controlados adecuadamente con rosuvastatina y fenofibrato administrados simultáneamente al mismo nivel de dosis como formulaciones únicas, sin embargo, debe tenerse precaución en pacientes con factores de predisposición a miopatía/rabdomiólisis.

Con el fin de establecer un valor basal de referencia, debe medirse el nivel de creatina quinasa antes de iniciar un tratamiento con rosuvastatina/fenofibrato en las siguientes situaciones:

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la rosuvastatina debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a la rabdomiólisis, tales como:

- insuficiencia renal
- hipotiroidismo
- antecedentes personales o familiares de alteraciones musculares hereditarias
- antecedentes de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- alcoholismo
- edad > 70 años
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.2)

En dichos pacientes, el riesgo del tratamiento debe considerarse en relación con el posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una supervisión clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados ($> 5 \times \text{LSN}$), no se debe iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento

Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes.

En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados ($> 5 \times \text{LSN}$) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son $\leq 5 \times \text{LSN}$), debe interrumpirse el tratamiento. Se debe contemplar también la interrupción del tratamiento si los síntomas musculares son intensos y causan un malestar continuo (con independencia de cuáles sean los valores de CK). Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede contemplarse el restablecimiento del tratamiento con rosuvastatina o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha supervisión.

Se han notificado casos muy raros de una miopatía necrotizante inmunomediada (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.

Miastenia

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes (ver sección 4.8). Rosuvastatina/fenofibrato 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

Ácido fusídico

Rosuvastatina/fenofibrato no se puede administrar de forma concomitante con formulaciones de ácido fusídico o en los 7 días posteriores a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere fundamental, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluidas algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). Se recomienda a los pacientes que busquen consejo médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular. La terapia con rosuvastatina/fenofibrato puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fusídico sistémico, p. ej., para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de rosuvastatina y ácido fusídico solo se debe contemplar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con rosuvastatina, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. 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/fenofibrato 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/fenofibrato, el tratamiento con rosuvastatina/fenofibrato no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento.

Trastornos hepatobiliares

Al igual que con otros fármacos de reducción de lípidos, se ha observado un aumento de las transaminasas en algunos pacientes. En la mayoría de los casos, estos aumentos fueron transitorios, moderados y asintomáticos.

No obstante, se recomienda controlar de forma sistemática las transaminasas cada 3 meses durante los primeros 12 meses de tratamiento y de forma periódica a partir de entonces.

Se debe prestar una especial atención a los pacientes que desarrollen un aumento de las transaminasas y suspender el tratamiento si los niveles de aspartato aminotransferasa (ASAT), también conocida como transaminasa glutámico oxalacética sérica (SGOT) sobrepasan el triple del límite superior de la normalidad. Si aparecen síntomas de hepatitis (p. ej., ictericia, prurito) y se confirma el diagnóstico mediante pruebas de laboratorio, se deberá suspender el tratamiento con rosuvastatina/fenofibrato.

Rosuvastatina/fenofibrato debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol o presenten antecedentes de enfermedad hepática.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente se debe tratar antes de iniciar el tratamiento con rosuvastatina/fenofibrato.

Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis en pacientes que recibían fenofibrato (ver secciones 4.3 y 4.8). Podría deberse a una ausencia de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia grave, un efecto directo del fármaco o un fenómeno secundario que implica la formación de cálculos biliares o sedimentos con obstrucción del conducto biliar común.

Trastornos renales

Se debe interrumpir el tratamiento con rosuvastatina/fenofibrato en caso de que el aclaramiento de creatinina $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (ver sección 4.3) o cuando el nivel de creatinina exceda en un 50 % el límite superior de la normalidad. Se recomienda medir la creatinina en los 3 primeros meses tras el inicio del tratamiento y de forma periódica a partir de entonces.

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de rosuvastatina, en los que fue transitoria o intermitente en la mayoría de

los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de una enfermedad renal aguda o progresiva (ver sección 4.8).

Se han notificado incrementos reversibles de la creatinina sérica en pacientes que recibían fenofibrato en monoterapia o coadministrado con estatinas. En general, los incrementos de la creatinina sérica se mantuvieron estables en el tiempo con el tratamiento a largo plazo, y tendieron a volver a los valores iniciales una vez suspendido el tratamiento. Durante los ensayos clínicos, el 10 % de los pacientes presentó un aumento de la creatinina desde el inicio mayor de 30 $\mu\text{mol/l}$ con fenofibrato coadministrado con simvastatina, en comparación con el 4,4 % con estatinas en monoterapia. El 0,3 % de los pacientes que recibió la coadministración presentó aumentos clínicamente relevantes de la creatinina, hasta valores > 200 $\mu\text{mol/l}$.

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

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos raros de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos prolongados (ver sección 4.8). Los principales signos que se presentan pueden incluir disnea, tos improductiva 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 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/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo con las guías clínicas nacionales.

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

Eventos veno-tromboembólicos

En el estudio FIELD, se notificó un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de embolia pulmonar (0,7% en el grupo placebo frente a 1,1% en el grupo fenofibrato; $p=0,022$) y un aumento estadísticamente no significativo de la trombosis venosa profunda (placebo 1,0% 48/4900 pacientes) frente a fenofibrato 1,4% (67/4895); $p=0,074$. El aumento del riesgo de trombosis venosa puede estar relacionado con el aumento del nivel de homocisteína. con el aumento del nivel de homocisteína, un factor de riesgo de trombosis, y con otros factores no identificados. La importancia clínica de este hecho no está clara. Por lo tanto, debe tenerse precaución en pacientes con antecedentes de embolia pulmonar.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de rosuvastatina y fenofibrato en niños y adolescentes menores de 18 años. Por lo tanto, no se recomienda administrar este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años.

Excipientes

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 comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios para evaluar el posible impacto de las interacciones entre medicamentos en el perfil de seguridad de este medicamento. No obstante, deben tenerse en cuenta los notificados para la rosuvastatina y el fenofibrato.

Posibles interacciones relacionadas con la rosuvastatina:

Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la rosuvastatina

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

Inhibidores de 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 a un aumento de aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el AUC y la C_{max} . Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente los 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_{max} y el AUC de la rosuvastatina (ver sección 4.4).

Los derivados del ácido fólico, como el gemfibrozilo, 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.

Ezetimiba: el uso concomitante de rosuvastatina 10 mg con 10 mg de ezetimiba provocó un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos hipercolesterolémicos (Tabla 1). Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre la rosuvastatina y la 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 rosuvastatina del 50 % aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

Eritromicina: el uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20 % del AUC y una disminución del 30 % de la C_{max} de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

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 rabdomiólisis. Se recomienda controlar la función renal y la CPK mientras se toma ticagrelor y rosuvastatina de forma concomitante.

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 de la CYP2C9 y la CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de la CYP2A6 y la 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).

Tabla 1. Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente sobre la exposición a rosuvastatina (AUC; en orden decreciente de magnitud) en los ensayos clínicos publicados

Aumento del AUC de rosuvastatina de 2 o más veces		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) 1 vez al día, 15 días	100 mg, dosis única	7,4 veces ↑
Ciclosporina, de 75 mg 2 veces al día a 200 mg 2 veces al día, 6 meses	10 mg una vez al día, 10 días	7,1 veces ↑
Darolutamida 600 mg 2 veces al día, 5 días	5 mg, dosis única	5,2 veces ↑
Regorafenib 160 mg 1 vez al día, 14 días	5 mg, dosis única	3,8 veces ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	3,1 veces ↑
Roxadusat 200 mg, días alternos	10 mg, dosis única	2,9 veces ↑
Velpatasvir 100 mg 1 vez al día	10 mg, dosis única	2,7 veces ↑
Ombitasvir 25 mg/ paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día/ dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	2,6 veces ↑
Teriflunomida	No disponible	2,5 veces ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg 1 vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	2,3 veces ↑
Glecaprevir 400 mg pibrentasvir 120 mg 1 vez al día, 7 días	5 mg 1 vez al día, 7 días	2,2 veces ↑
Capmatinib 400 mg 2 veces al día	10 mg, dosis única	2,1 veces ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	2,1 veces ↑
Clopidogrel 300 mg de carga, seguido por 75 mg a las	20 mg, dosis única	2 veces ↑

24 horas		
Tafamidis 61 mg, 2 veces al día en los Días 1 y 2, seguidos de una vez al día en los Días del 3 al 9	10 mg, dosis única	2,0 veces ↑
Fostamatinib 100 mg 2 veces al día	20 mg, dosis única	2,0 veces ↑
Febuxostat 120 mg 1 vez al día	10mg, dosis única	1,9 veces ↑
Gemfibrozilo 600 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	1,9 veces ↑
Aumento del AUC de rosuvastatina menor de 2 veces		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	1,6 veces ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 1 vez al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	1,5 veces ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 1 vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	1,4 veces ↑
Dronedarona 400 mg 2 veces al día	No disponible	1,4 veces ↑
Itraconazol 200 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	1,4 veces ↑**
Ezetimiba 10 mg 1 vez al día, 14 días	10 mg 1 vez al día, 14 días	1,2 veces ↑**
Disminución del AUC de rosuvastatina		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
Eritromicina 500 mg 4 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	20 % ↓
Baicalina 50 mg 3 veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	47 % ↓
<p>* Los datos que se presentan como una variación de × 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 «↑», ; la disminución como «↓».</p> <p>** Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de rosuvastatina; la tabla muestra la relación más significativa. AUC = área bajo la curva</p>		

La coadministración de los siguientes medicamentos o combinaciones no tiene un efecto clínicamente significativo sobre el AUC de la rosuvastatina:

Aleglitazar 0,3 mg durante 7 días; fenofibrato 67 mg, 7 días, 2 veces al día; fluconazol 200 mg, 11 días, 1 vez al día; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, 8 días, 2 veces al día; ketoconazol 200 mg, 7 días, 2 veces al día; rifampicina 450 mg, 7 días, 1 vez al día; silimarina 140 mg, 5 días, 3 veces al día.

Efectos de la 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 el aumento 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 Internacional Normalizado (IIN). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del IIN. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del IIN.

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 el 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 se toleró bien.

Otros medicamentos:

Digoxina: de acuerdo con los resultados de estudios de interacción específicos, no se esperan interacciones importantes con la digoxina.

Ácido fusídico: no se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. El riesgo de miopatía, incluida la 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 rhabdomiólisis (incluidas algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con rosuvastatina se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fusídico (ver sección 4.4).

Posibles interacciones relacionadas con el fenofibrato:

Anticoagulantes orales: el fenofibrato potencia el efecto de los anticoagulantes orales y puede incrementar el riesgo de hemorragia. Se recomienda reducir en un tercio la dosis de los anticoagulantes al iniciar el tratamiento con fenofibrato e ir ajustando gradualmente la dosis, si fuese necesario, en función de los controles del IINR.

Ciclosporina: se han observado algunos casos graves de deterioro de la función renal, aunque reversibles, durante el tratamiento concomitante con fenofibrato y ciclosporina. Debido a la presencia de rosuvastatina en este medicamento, rosuvastatina/fenofibrato está contraindicado en pacientes que reciben ciclosporina concomitante (ver sección 4.3).

Glitazonas: se han comunicado casos de reducción paradójica reversible del colesterol HDL durante la administración concomitante de fenofibrato y glitazonas. Por lo tanto, se recomienda monitorizar el colesterol HDL si se añade uno de estos tratamientos al otro e interrumpir el tratamiento si el colesterol-HDL es demasiado bajo.

Enzimas del citocromo P450: los estudios *in vitro* con microsomas de hígado humano indican que tanto el fenofibrato como el ácido fenofibrato no son inhibidores de las isoformas CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 o CYP1A2 del citocromo (CYP) P450. Son inhibidores débiles de las isoformas CYP2C19 y la CYP2A6 e inhibidores con baja a moderada intensidad de la isoforma CYP2C9 a concentraciones terapéuticas.

Los pacientes a los que se les administra conjuntamente fenofibrato y medicamentos con un estrecho margen terapéutico metabolizados por la CYP2C19, la CYP2A6 y, en especial, la CYP2C9, se les debe controlar estrechamente y, si fuera necesario, se recomienda ajustar la dosis de estos medicamentos.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Deben tenerse en cuenta los datos notificados para la rosuvastatina y el fenofibrato administrados individualmente.

Embarazo

Rosuvastatina/fenofibrato está contraindicado durante el embarazo y en mujeres que puedan quedarse embarazadas. Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente (ver sección 4.3).

Rosuvastatina

Rosuvastatina está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Las mujeres en edad fértil deben emplear métodos anticonceptivos adecuados.

Fenofibrato

No se dispone de datos sobre el uso del fenofibrato en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. Los efectos embriotóxicos aparecen con las dosis de toxicidad materna (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

Lactancia

Rosuvastatina/fenofibrato está contraindicado en mujeres lactantes (ver sección 4.3).

Rosuvastatina

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

Fenofibrato

Se desconoce si fenofibrato o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede descartar que haya un riesgo para el lactante.

Fertilidad

Rosuvastatina/fenofibrato está contraindicado en mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos adecuados (ver sección 4.3).

Rosuvastatina

Las mujeres en edad fértil deben emplear métodos anticonceptivos adecuados. Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el posible riesgo de la inhibición de la HMG-CoA reductasa sobrepasa los beneficios del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan una evidencia limitada de la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, debe interrumpirse el tratamiento inmediatamente.

Fenofibrato

Se han observado efectos reversibles sobre la fertilidad en animales (ver sección 5.3). No hay datos clínicos sobre la fertilidad por el uso de fenofibrato.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de rosuvastatina/fenofibrato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

Rosuvastatina

No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de la rosuvastatina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, de acuerdo con sus propiedades farmacodinámicas, no es probable que la rosuvastatina afecte a esta capacidad. Cuando se conduzcan vehículos o se utilicen máquinas, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

Fenofibrato

La influencia de fenofibrato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio. En los ensayos clínicos controlados, menos del 4 % de los pacientes tratados con rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en las fichas técnicas de formulaciones orales individuales de rosuvastatina y fenofibrato se enumeran a continuación y están clasificadas según su frecuencia y la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Las posibles reacciones adversas se han clasificado en función de su frecuencia según la convención: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas basadas en la información obtenida de estudios clínicos y la experiencia poscomercialización

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Rosuvastatina	Fenofibrato
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Trombocitopenia	Raras	--
	Hemoglobina disminuida, recuento de leucocitos disminuido	--	Raras
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Reacciones de hipersensibilidad, incluido angioedema	Raras	Raras
<i>Trastornos endocrinos</i>	Diabetes mellitus	Frecuente ¹	--
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Depresión	Frecuencia no conocida	--
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea	Frecuente	Poco frecuente
	Mareo	Frecuente	--
	Polineuropatía, pérdida de memoria	Muy raras	--
	Neuropatía periférica, alteraciones del sueño (incluido insomnio y pesadillas)	Frecuencia no conocida	--
	Miastenia grave	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos oculares</i>	Miastenia ocular	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos vasculares</i>	Tromboembolia (tromboembolia pulmonar, trombosis venosa profunda)	--	Poco frecuentes ²
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Tos, disnea	Frecuencia desconocida	--
	Enfermedad pulmonar intersticial	--	Frecuencia desconocida ³
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento, náuseas, dolor abdominal	Frecuentes	--
	Pancreatitis	Rara	Poco frecuente ²
	Diarrea	Frecuencia no conocida	--
	Signos y síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia)	--	Frecuentes
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Aumento de las transaminasas hepáticas (ver sección 4.4)	Rara	Frecuente
	Ictericia	Muy rara	Frecuencia no conocida
	Hepatitis	Muy rara	Rara
	Colelitiasis (ver sección 4.4)	--	Poco frecuente
	Complicaciones de la colelitiasis (p. ej., colecistitis, colangitis, cólico biliar)	--	Frecuencia no conocida ³
<i>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</i>	Prurito, exantema, urticaria (hipersensibilidad cutánea)	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Síndrome de Stevens-Johnson	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida ³

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Rosuvastatina	Fenofibrato
	Alopecia, reacciones de fotosensibilidad	--	Raras
	Reacciones cutáneas graves (p ej., eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica)	--	Frecuencia no conocida ³
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Mialgia	Frecuente	Poco frecuente
	Miopatía (incluida miositis, espasmos musculares y debilidad muscular), síndrome tipo lupus, desgarro muscular	Raras	Poco frecuentes
	Rabdomiólisis	Rara	Frecuencia no conocida ³
	Artralgia	Muy rara	--
	Alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura. Miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario	Frecuencia no conocida	--
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Hematuria	Muy rara	--
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Ginecomastia	Muy rara	--
	Disfunción sexual	--	Poco frecuente
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Astenia	Frecuente	--
	Edema	Frecuencia no conocida	--
	Fatiga	--	Frecuencia no conocida ³
<i>Exploraciones complementarias</i>	Aumento de los niveles de homocisteína en sangre ⁴	--	Frecuente
	Aumento de creatinina en sangre	--	Poco frecuente
	Aumento de urea en sangre	--	Rara

¹ La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión).

² En el estudio FIELD, un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo realizado con 9795 pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2, se observó un aumento de casos de pancreatitis, estadísticamente significativo, en los pacientes tratados con fenofibrato, frente a los pacientes tratados con placebo (0,8 %, frente a 0,5 %; $p = 0,031$). En el mismo estudio, se observó un aumento en la incidencia de embolia pulmonar estadísticamente significativo (0,7 % en el grupo placebo, en comparación con el 1,1 % en el grupo de fenofibrato; $p = 0,022$) y un aumento de trombosis venosa profunda, estadísticamente no significativo (placebo: 1,0 % [48/4900 pacientes], frente a fenofibrato: 1,4 % [67/4895 pacientes]; $p = 0,074$).

³ Observado durante la poscomercialización de fenofibrato.

⁴ En el estudio FIELD, el aumento medio en el nivel de homocisteína sanguínea en los pacientes tratados con fenofibrato fue de 6,5 $\mu\text{mol/l}$ y fue reversible al suspender el tratamiento con fenofibrato. El aumento del riesgo de eventos trombóticos venosos puede estar relacionado con el aumento del nivel de homocisteína. El significado clínico de esto no está claro.

Rosuvastatina

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de las reacciones adversas tiende a depender de la dosis.

Efectos renales

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Se observaron cambios en la proteinuria desde nada o trazas hasta un resultado ++ o superior en < 1 % de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y aproximadamente en el 3 % de los pacientes tratados con 40 mg. Con la dosis de 20 mg se observó un pequeño incremento en el cambio desde nada o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espontánea al continuar con el tratamiento, 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.

Trastornos musculoesqueléticos

Se han notificado efectos sobre el músculo esquelético, por ejemplo, mialgia, miopatía (incluida miositis) y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis de rosuvastatina y especialmente con dosis superiores a 20 mg.

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

Efectos hepáticos

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha observado un incremento dependiente de la dosis 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 se han notificado con algunas estatinas:

Disfunción sexual

Casos raros de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos a largo plazo (ver sección 4.4).

Población pediátrica

En un ensayo clínico de 52 semanas de duración de tratamiento, realizado en niños y adolescentes, se observó un incremento en los niveles de creatina-cinasa $> 10 \times \text{LSN}$ y un aumento de los síntomas musculares después del ejercicio o actividad física, con mayor frecuencia en comparación con los datos de seguridad observados en los ensayos clínicos en adultos (ver sección 4.4). En otros aspectos, el perfil de seguridad de la rosuvastatina fue similar en niños y adolescentes en comparación con adultos.

Fenofibrato

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con fenofibrato son trastornos digestivos, gástricos o intestinales.

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: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Deberán tenerse en cuenta los datos notificados para rosuvastatina y fenofibrato cuando se administran individualmente.

Rosuvastatina

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis de rosuvastatina. Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte, según sea necesario. Deben

monitorizarse la función hepática y los niveles de CK. No es probable que la hemodiálisis proporcione algún beneficio.

Fenofibrato

Solo se han recibido casos aislados de sobredosis de fenofibrato. En la mayoría de los casos no se registraron síntomas de sobredosis.

No se conoce ningún antídoto específico. En caso de sobredosis, recurrir al tratamiento sintomático e instaurar las medidas de soporte necesarias. El fenofibrato no puede ser eliminado por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros agentes modificadores de lípidos, código ATC: C10B A09.

Mecanismo de acción

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.

Fenofibrato

El fenofibrato es un derivado del ácido fibríco cuyo efecto sobre los lípidos en humanos se realiza mediante la activación del receptor de la actividad proliferativa de los peroxisomas (PPAR α , *peroxisome proliferator activated receptor type α*).

Efectos farmacodinámicos

Rosuvastatina

La rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol-LDL, colesterol total y triglicéridos e incrementa el colesterol-HDL. También disminuye los valores de ApoB, C-no-HDL, C-VLDL, TG-VLDL e incrementa los valores de ApoA1 (ver Tabla 3). La rosuvastatina también disminuye los cocientes de C-LDL/C-HDL, C-total/C-HDL, C-no.HDL/C-HDL y ApoB/ApoA1.

Tabla 3. Dosis-respuesta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa y IIb) (porcentaje medio del cambio ajustado por el valor basal)

Dosis	N	C-LDL	C-total	C-HDL	TG	C-no-HDL	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.

Fenofibrato

Gracias a la activación del PPAR α , el fenofibrato hace aumentar la lipólisis y la eliminación de las partículas aterogénicas ricas en triglicéridos del plasma, activando la lipoproteína lipasa y reduciendo la

producción de la apoproteína CIII. La activación del PPAR α favorece también el aumento de la síntesis de las apoproteínas AI y AII.

Ambos efectos del fenofibrato sobre las lipoproteínas conducen a la reducción de las fracciones de baja y muy baja densidad (VLDL y LDL) que contienen la lipoproteína B y a un aumento de la fracción lipoproteínica de alta densidad (HDL) que contiene las apoproteínas AI y AII.

Además, mediante la modulación de la síntesis y del catabolismo de las VLDL, el fenofibrato aumenta el aclaramiento de las LDL, reduciendo los niveles de partículas pequeñas y densas de las LDL, que suelen estar elevados en los fenotipos de lipoproteínas aterogénicas, trastorno frecuente en los pacientes con riesgo cardiovascular.

Eficacia clínica y seguridad

Rosuvastatina

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

A partir de datos agrupados de Fase III, la rosuvastatina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia de tipo IIa y IIb (LDL-C basal medio de unos 4,8 mmol/L) hasta los objetivos reconocidos por las directrices de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS; 1998); aproximadamente el 80% de los pacientes tratados con 10 mg alcanzaron los objetivos de la EAS para los 15 de 21 niveles de LDL-C (<3 mmol/L).

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

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 C-LDL fue del 22%.

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

Fenofibrato

El estudio de lípidos ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) fue un estudio aleatorizado y controlado por placebo de 5518 enfermos de diabetes mellitus tipo 2 tratados con fenofibrato además de simvastatina. El tratamiento de fenofibrato más simvastatina no mostró ninguna diferencia significativa comparado con la monoterapia de simvastatina en los resultados primarios compuestos de infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal y muerte cardiovascular (índice de riesgo [HR] 0,92, 95% IC 0,79-1,08, p = 0,32; reducción absoluta de riesgo: 0,74%). En el subgrupo previamente especificado de enfermos dislipidémicos, definidos como los pertenecientes al tercio inferior de HDL-C (\leq 34 mg/dl ó 0,88 mmol/L) y el tercio superior de TG (\geq 204 mg/dl ó 2,3 mmol/L) al inicio, el tratamiento de fenofibrato más simvastatina demostró una reducción relativa del 31% comparado con la monoterapia de simvastatina en el resultado primario compuesto (índice de riesgo [HR] 0,69, 95% IC 0,49-0,97, p = 0,03 ; reducción de riesgo absoluto: 4,95%). En el análisis de otro subgrupo previamente especificado se

identificó una interacción del tratamiento-por-género estadísticamente significativa ($p = 0,01$) que indica una posible ventaja de la politerapia en hombres ($p = 0,037$) pero un riesgo potencialmente mayor en los resultados primarios en las mujeres tratadas con politerapia comparado con la monoterapia de simvastatina ($p = 0,069$). Esto no se observó en el antedicho subgrupo de dislipidémicos pero tampoco hubo muestras claras de ventajas para las mujeres dislipidémicas tratadas con fenofibrato más simvastatina, y no se puede excluir un posible efecto nocivo en este subgrupo.

Los depósitos de colesterol extravasculares (xantomas tendinosos y tuberosos) pueden sufrir, bajo tratamiento con fenofibrato, una reducción importante e incluso una desaparición total.

Pacientes con elevados niveles de fibrinógeno tratados con fenofibrato presentaron una reducción significativa de este parámetro, igual que aquellos que tenían una elevada tasa de Lp(a). Otros marcadores de la inflamación como la Proteína C Reactiva disminuyeron con el tratamiento con fenofibrato. El efecto uricosúrico del fenofibrato conduce a la reducción en un 25% aproximadamente del nivel de ácido úrico, reducción que puede beneficiar a los pacientes dislipidémicos con hiperuricemia.

Se ha demostrado un efecto antiagregante plaquetario del fenofibrato en animales, y también en el hombre en el curso de un estudio clínico manifestado por una disminución de la agregación plaquetaria inducida por ADP, ácido araquidónico y epinefrina.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con rosuvastatina/fenofibrato Intas en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la hipercolesterolemia (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Rosuvastatina y fenofibrato combinados

Los estudios de interacción farmacocinética no muestran ninguna interacción significativa entre la rosuvastatina y el fenofibrato o el ácido fenofibrato, la fracción activa del fenofibrato, en sujetos sanos tras la administración de múltiples dosis. Se dieron incrementos menores en el AUC_{0-24} de la rosuvastatina (7 %) y la C_{max} (21 %) cuando se administró rosuvastatina con fenofibrato, pero los intervalos de confianza del 90 % estuvieron dentro de los límites especificados previamente de 0,67 y 1,50.

Rosuvastatina

Absorción

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

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

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

Aproximadamente un 90 % de la rosuvastatina se excreta inalterada en las heces (incluido el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en la orina. Aproximadamente el 5 % se excreta inalterado en la orina. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La semivida de eliminación no aumenta al incrementar la dosis. La media geométrica del aclaramiento plasmático es de aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación del 21,7 %). Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el transportador de membrana OATP-C está implicado en la absorción hepática de la rosuvastatina. Este transportador es importante en la eliminación hepática de la rosuvastatina.

Linealidad/No linealidad

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.

Fenofibrato

Absorción

Se alcanza la concentración plasmática máxima (C_{max}) al cabo de 4-5 horas de la administración oral. Las concentraciones en plasma permanecen estables a lo largo de los tratamientos prolongados. La absorción de fenofibrato aumenta cuando se administra con alimento.

Distribución

El ácido fenofibrato se une fuertemente (más de un 99 %) a la albúmina sérica.

Biotransformación

Después de la administración oral, el fenofibrato se hidroliza rápidamente por esterasas al metabolito farmacológicamente activo, el ácido fenofibrato. El fenofibrato inalterado se puede detectar en el plasma. El fenofibrato no es un sustrato para la isoforma CYP3A4. No hay implicación del metabolismo hepático microsomal.

Eliminación

Se excreta principalmente por vía urinaria. La casi totalidad del producto se elimina en 6 días. El fenofibrato se elimina principalmente en forma de ácido fenofibrato y de su conjugado glucurónico. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento plasmático total aparente del ácido fenofibrato no está modificado.

Los estudios cinéticos realizados tras la administración de una dosis única y tratamiento continuo han demostrado que el fármaco no se acumula. El ácido fenofibrato no se elimina en el curso de la hemodiálisis.

La semivida plasmática de eliminación del ácido fenofibrato es de aproximadamente 20 horas

Poblaciones especiales

Edad y sexo: la edad y el sexo no afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de la rosuvastatina en adultos.

Raza: los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente el doble en el AUC media y la C_{max} en pacientes de origen asiático (japoneses, chinos, vietnamitas y coreanos), en comparación con los pacientes de origen caucásico. Los pacientes indoasiáticos presentan un aumento de 1,3 veces en el AUC media y la C_{max} . Un análisis farmacocinético de la población no mostró ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética entre pacientes de caucásicos y afroamericanos.

Insuficiencia renal: en un estudio llevado a cabo en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal, la enfermedad renal de 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.

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 una puntuación de Child-Pugh de 7 puntos o menos. Sin embargo, dos pacientes con puntuaciones de 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 de Child-Pugh superiores a 9.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Rosuvastatina

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. No se han evaluado ensayos específicos sobre los efectos en canales ERGh. Las reacciones adversas no descritas en los 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 con 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.

Fenofibrato

En un estudio no clínico en ratas, la administración oral durante tres meses de ácido fenofibrato, el metabolito activo del fenofibrato, produjo toxicidad en los músculos esqueléticos (particularmente aquellos ricos en miofibras oxidativas de tipo I), degeneración cardíaca, anemia y disminución del peso corporal. No se observó toxicidad esquelética con dosis de hasta 30 mg/kg (aproximadamente 17 veces la exposición en humanos con la dosis máxima recomendada (MRHD)). No se observó ningún signo de cardiomiotoxicidad en una exposición de aproximadamente 3 veces la exposición a la MRHD. En perros tratados durante 3 meses, se produjeron erosiones y úlceras reversibles en el tracto gastrointestinal; en este estudio, no se observaron lesiones gastrointestinales con una exposición de aproximadamente 5 veces la exposición a la MRHD.

Los estudios de mutagenicidad del fenofibrato fueron negativos.

Se han observado con altas dosis, en ratas y ratones, tumores hepáticos atribuibles a la proliferación de peroxisomas. Estos cambios son específicos de pequeños roedores, no habiéndose observado éstos en otras especies animales. No tienen relevancia para su uso terapéutico en humanos.

Los estudios realizados en ratones, ratas y conejos no han puesto en evidencia ningún efecto teratogénico. Se han observado efectos de embriotoxicidad con las dosis de toxicidad materna. En altas dosis se observaron una prolongación del periodo de gestación y dificultades durante el parto.

En un estudio de toxicidad de dosis repetidas con ácido fenofibrato en perros jóvenes, se observó hipospermia reversible y vacuolización testicular, así como inmadurez de los ovarios. Sin embargo, no se detectaron efectos sobre la fertilidad en estudios no clínicos de toxicidad reproductiva realizados con fenofibrato

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Crospovidona
Óxido de Hierro rojo
Laurilsulfato de sodio
Povidona
Lactosa anhidra
Sílice coloidal anhidra
Estearilfumarato de sodio
Óxido de magnesio ligero
Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa
Triacetina
Óxido de hierro rojo (E-172)
Lactosa monohidrato
Dióxido de titanio (E-171)
Óxido de hierro negro (E-172) (solo para 5 mg/160 y 10 mg/160 mg)
Laca de aluminio amarillo de quinolina (E-104) (solo para 20 mg/160 mg)
Laca de aluminio azul brillante FCF (E-133) (solo para 20 mg/160 mg)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio-aluminio con 30 comprimidos recubiertos con película.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Intas Third Party Sales 2005, S.L.
World Trade Center, Moll Barcelona s/n Edificio Est, 6a planta,
08039 Barcelona, España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Rosuvastatina/Fenofibrato Intas 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película. 90.786

Rosuvastatina/Fenofibrato Intas 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película. 90.787

Rosuvastatina/Fenofibrato Intas 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película. 90.785

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

Noviembre 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2025

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