

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rofemax 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película
Rofemax 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película
Rofemax 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rofemax 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.

Rofemax 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.

Rofemax 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(s) con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película de Rofemax 5 mg/160 mg contiene 180,29 mg de lactosa y 0,30 mg de lecitina de soja.

Cada comprimido recubierto con película de Rofemax 10 mg/160 mg contiene 175,35 mg de lactosa y 0,30 mg de lecitina de soja.

Cada comprimido recubierto con película de Rofemax 20 mg/160 mg contiene 165,46 mg de lactosa y 0,30 mg de lecitina de soja.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Rofemax 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color rosa, circulares y convexos, con un diámetro de 11 mm.

Rofemax 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo, circulares y convexos, con un diámetro de 11 mm.

Rofemax 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color blanco, circulares y convexos, con un diámetro de 11 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Rofemax 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, el paciente debe someterse a una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol que continuará durante el tratamiento.

Rofemax no es adecuado para el tratamiento inicial. El comienzo del tratamiento solo debe realizarse con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis adecuadas, será posible cambiar a la dosis adecuada de la combinación a dosis fijas.

Posología

Adultos

Rofemax se puede administrar en un intervalo de dosis de 5 mg/160 mg a 20 mg/160 mg. La dosis recomendada es de un comprimido al día, durante la comida.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 70 años)

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis inicial 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.

Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, [definida como $\text{TFGe} < 60 \text{ ml/min/min por } 1,73 \text{ m}^2$ (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/min por $1,73 \text{ m}^2$). Si durante el seguimiento la TFGe disminuye de forma continuada a $< 60 \text{ ml/min/min por } 1,73 \text{ m}^2$, se deberá suspender el tratamiento con rosuvastatina/fenofibrato.

Insuficiencia hepática

Debido a la ausencia de datos no se recomienda el uso de este medicamento 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 a rosuvastatina en pacientes de origen asiático (ver las secciones 4.4 y 5.2). En pacientes de origen asiático, la dosis de inicio recomendada de rosuvastatina/fenofibrato es de 5 mg/160 mg. Rofemax 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. Rofemax 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 de rosuvastatina es de 5 mg /160 mg (ver sección 4.4). Rofemax 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 rabdomiólisis) es mayor cuando se administra Rofemax 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 Rofemax. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con Rosumax, se deben analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes posológicos de Rofemax (ver sección 4.5).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Rofemax en niños y adolescentes menores de 18 años. Por lo tanto, este medicamento, no se debe utilizar en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Forma de administración

Vía oral.

Tomar un comprimido entero durante la comida.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos (rosuvastatina, fenofibrato), a la soja o a alguno de los demás excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia renal moderada a grave (TFGe < 60 ml/min/1,73 m²) (ver sección 4.2)
- Enfermedad hepática activa, incluyendo elevaciones persistentes e injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior de la normalidad (LSN) (ver sección 4.4) y con insuficiencia hepática (incluidas cirrosis biliar y una anomalía de la función hepática inexplicable y persistente)
- Pancreatitis aguda o crónica, con la excepción de pancreatitis aguda debida a hipertrigliceridemia grave
- En pacientes con miopatía (ver sección 4.4)

- En pacientes que reciben una combinación concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver la sección 4.5)
- En pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina (ver sección 4.5)
- Durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados
- En pacientes con colecistopatía conocida
- Reacciones conocidas de fotosensibilidad o fototoxicidad 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 kinasa

No deben medirse los niveles de creatina kinasa (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 la prueba al cabo de 5-7 días para confirmar los resultados. Si la nueva prueba confirma los valores iniciales de CK $> 5 \times \text{LSN}$, no se debe iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento

Rofemax 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, rosuvastatina debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a rabdomiólisis. Estos factores incluyen:

- 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 estos pacientes debe considerarse el riesgo del tratamiento con relación al posible beneficio del tratamiento y se recomienda la realización de una monitorización 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. Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el re-establecimiento del tratamiento con rosuvastatina o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización. La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada.

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.

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 esencial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo 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, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de rosuvastatina y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

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 Tecnimede 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.

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 inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo.

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

Trastornos hepatobiliares

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

No obstante, se recomienda controlar 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 y/o presenten un historial de enfermedad hepática.

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

Pancreatitis

Se ha observado la aparición de pancreatitis en pacientes en tratamiento con fenofibrato (ver secciones 4.3 y 4.8). Este acontecimiento puede ser el resultado de una falta de eficacia en pacientes con una hipertrigliceridemia grave, de un efecto directo del fármaco, o de un fenómeno secundario en el cual interviene 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 siendo transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva (ver sección 4.8).

Se han notificado incrementos reversibles en los niveles de creatinina sérica en pacientes en tratamiento con fenofibrato en monoterapia o en combinación con estatinas. Los incrementos en los niveles de creatinina sérica fueron generalmente estables a lo largo del tiempo, sin indicios de aumentos continuados en dichos niveles con el tratamiento a largo plazo, y con tendencia a recuperar el valor basal después de la interrupción del tratamiento.

Durante los ensayos clínicos, el 10% de los pacientes presentó un aumento de creatinina por encima de 30 $\mu\text{mol/L}$ del valor basal con la administración de fenofibrato combinado con simvastatina, frente al 4.4% con la administración de estatinas en monoterapia. El 0.3% de los pacientes con tratamiento combinado tuvieron aumentos clínicamente relevantes de creatinina hasta valores $> 200 \mu\text{mol/L}$.

Raza

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

Inhibidores de la proteasa

Se ha observado mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Se debe tener en cuenta tanto el beneficio de la reducción de los lípidos con el uso de rosuvastatina en pacientes con VIH 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 (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Enfermedad pulmonar intersticial

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

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual un cuidado convencional de la diabetes es apropiado.

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 $> 30 \text{kg/m}^2$, triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

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

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

8 de 22

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 lecitina de soja. En caso de hipersensibilidad a la soja no se debe utilizar este medicamento (ver sección 4.3)

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos para evaluar el posible impacto de las interacciones de medicamentos en el perfil de seguridad de este medicamento.

Sin embargo, deben tenerse en cuenta las interacciones notificadas para la rosuvastatina y el fenofibrato.

Posibles interacciones relacionadas con rosuvastatina:

Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con rosuvastatina

Inhibidores de proteínas transportadoras

La rosuvastatina es un sustrato de ciertas proteínas transportadoras, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.5 Tabla 1).

Ciclosporina

Durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos (ver Tabla 1). Rosuvastatina está contraindicado 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 la proteasa

Aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina (ver Tabla 1). Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/ 100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces respectivamente en el AUC y la $C_{\max}$. Se puede considerar el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras analizar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina (ver las 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).

El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos.

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 rosuvastatina y ezetimiba (ver sección 4.4).

Antiácidos

La administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio originó una disminución de la concentración plasmática de la rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de 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

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

Interacciones que precisan ajustes posológicos de la rosuvastatina (ver también Tabla 1)

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

Tabla 1. Efecto de los medicamentos administrados de forma conjunta en relación con la exposición a la rosuvastatina (AUC; en orden de magnitud descendente) en ensayos clínicos publicados

<i>Aumento de AUC de rosuvastatina ≥ 2 veces</i>		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) una vez al día durante 15 días	100 mg, dosis única	7,39 veces ↑
Ciclosporina, de 75 mg a 200 mg 2 veces al día, 6 meses	10 mg 1 vez al día, 10 días	7,1 veces ↑
Darolutamida 600 mg dos 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 una vez al día/dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	2,6-veces ↑
Teriflunomida	10 mg, dosis única	2,5-veces ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	2,3-veces ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días	5 mg una 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 2 veces al día, 17 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	2, 1 veces ↑
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	2 veces ↑
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 veces ↑
Fostatinib 100 mg 2 veces al día	20 mg, dosis única	2 veces ↑
Febuxostat 120 mg 1 vez al día	10 mg, dosis única	1,9 veces ↑
Gemfibrozilo 600 mg 2 veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	1,9 veces ↑
<i>Aumento de AUC de rosuvastatina < 2 veces</i>		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la 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 2 veces al día, 7 días	10 mg 1 vez al día, 7 días	1,5 veces ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	1,4 veces ↑
Dronedarona 400 mg 2 veces al día	No disponible	1,4 veces ↑
Itraconazol 200 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	1,4 veces ↑**
Ezetimiba 10 mg 1 vez al día, 14 días	10 mg, 1 vez al día, 14 días	1,2 veces ↑ **
Disminución en el AUC de la rosuvastatina		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la 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% ↓
*Los datos que se presentan como una variación de x veces representan una relación simple entre la administración conjunta y la rosuvastatina en monoterapia. Los datos que se presentan como % de variación representan el % de diferencia respecto a la rosuvastatina en monoterapia. El aumento se indica como “↑”, sin cambios como “↔”, disminución como “↓”. **Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa		

AUC = área bajo la curva

La coadministración de los siguientes medicamentos/combinaciones de medicamentos no tienen un efecto clínicamente significativo en el AUC de la rosuvastatina:

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

Efectos de rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente

Antagonistas de la vitamina K

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

Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS)

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

Otros medicamentos:

Digoxina

De acuerdo con los resultados de estudios específicos de interacción 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, incluyendo rabdomiólisis, se puede ver aumentada por la administración de forma concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacodinámico o farmacocinético, o ambos) aún se desconoce. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con rosuvastatina se debe interrumpir durante el tratamiento con ácido fusídico.

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 INR (Internacional Normalised Ratio).

Ciclosporina

Se han observado algunos casos graves de deterioro de la función renal, aunque reversibles, durante el tratamiento concomitante de 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 de 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 P450 citocromo

Estudios *in vitro* con microsomas de hígado humano indican que tanto el fenofibrato como el ácido fenofíbrico no son inhibidores del citocromo (CYP) P 450 isoformas CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 o CYP1A2. Son inhibidores con baja intensidad del CYP2C19 y del CYP1A6, inhibidores con baja a moderada intensidad del CYP2C9 a concentraciones terapéuticas.

Los pacientes a los que se administró conjuntamente fenofibrato y medicamentos con un estrecho índice terapéutico metabolizados por CYP2C19, CYP2A6, y en especial CYP2C9 deberían controlarse 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 rosuvastatina y fenofibrato administrados individualmente.

Embarazo

Este medicamento está contraindicado durante el embarazo y en mujeres que puedan quedarse embarazadas. Si una paciente 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 medidas anticonceptivas adecuadas.

Fenofibrato:

No se dispone de datos sobre el uso del fenofibrato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no mostraron toxicidad para la reproducción. Los efectos embriotóxicos aparecen a 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 (ver sección 4.3).

Fenofibrato:

Se desconoce si fenofibrato y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede descartar que haya 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.

La rosuvastatina a dosis más altas mostró toxicidad testicular en monos y perros (ver sección 5.3)

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 este medicamento 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 rosuvastatina sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, de acuerdo con sus propiedades farmacodinámicas, no es probable que rosuvastatina afecte esta capacidad. Cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria, debe tenerse en cuenta la posibilidad de mareos durante el tratamiento.

Fenofibrato:

La influencia del fenofibrato sobre la capacidad para conducir vehículos 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 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 clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Las 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 post-comercialización

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Rosuvastatina	Fenofibrato
Trastornos de la sangre y	Trombocitopenia	Raras	--

<i>del sistema linfático</i>	Disminución de hemoglobina	--	Raras
	Disminución del recuento de leucocitos	--	Raras
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema	Raras	Raras
<i>Trastornos endocrinos</i>	Diabetes mellitus ¹	Frecuentes	--
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Depresión	No conocida	--
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea	Frecuentes	Poco frecuentes
	Mareos	Frecuentes	--
	Polineuropatía, pérdida de memoria memoria	Muy raras	--
	Neuropatía periférica, trastornos del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas)	No conocida	--
	Miastenia gravis	No conocida	--
<i>Trastornos oculares</i>	Miastenia ocular	No conocida	No conocida
<i>Trastornos vasculares</i>	Tromboembolismo (tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda)	--	Poco frecuentes ²
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Tos	No conocida	--
	Disnea	No conocida	--
	Enfermedad pulmonar intersticial	--	No conocida ³
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento, Náuseas, Dolor abdominal	Frecuente	--
	Pancreatitis	Raras	Poco frecuentes ²
	Diarrea	No conocida	--
	Signos y síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia) de gravedad moderada	--	Frecuentes
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Aumento de transaminasas (ver sección 4.4)	Raras	Frecuentes
	Ictericia	Muy raras	No conocida
	Hepatitis	Muy raras	Raras
	Colelitiasis (ver sección 4.4)	--	Poco frecuentes
	Complicaciones de colelitiasis (p.ej.: colecistitis, colangitis, cólico biliar, etc...)	--	No conocida ³
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Prurito, exantema, urticaria (reacciones de hipersensibilidad cutánea)	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Síndrome de Stevens-Johnson Reacción a fármaco con eosinofilia y	No conocida	No conocida ³

	síntomas sistémicos (DRESS)		
	Alopecia Reacciones de fotosensibilidad	--	Raras
	Reacciones cutáneas graves (p.ej.: eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica)	--	No conocida ³
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos</i>	Mialgia	Frecuentes	Poco frecuentes
	Miopatía (incluida miositis, espasmos y debilidad muscular)	Raras	Poco frecuentes --
	Síndrome tipo lupus		--
	Rotura muscular		
	Rabdomiólisis	Raras	No conocida ³
	Artralgia	Muy raras	--
	Alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura		
	Miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario	No conocida	--
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Hematuria	Muy raras	--
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Ginecomastia	Muy raras	--
	Disfunción sexual	--	Poco frecuentes
<i>Trastornos generales y de las condiciones del lugar de administración</i>	Astenia	Frecuentes	--
	Edema	No conocida	--
	Fatiga	--	No conocida ³
<i>Exploraciones complementarias</i>	Aumentos de los niveles de homocisteína en sangre ⁴	--	Frecuentes
	Aumento de creatinina en sangre	--	Poco frecuentes
	Aumento de creatinina en sangre	--	Raras

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, historia de hipertensión).

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

³ Observado durante el periodo posterior a la comercialización del fenofibrato.

⁴ En el estudio FIELD, el aumento promedio 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 reacciones adversas al medicamento tiende a ser dosis-dependiente.

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 músculoesqueléticos:

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

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

Efectos hepáticos:

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

Las siguientes reacciones adversas han sido registradas con algunas estatinas: Disfunción sexual. Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos a largo plazo (ver sección 4.4).

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 creatinina cinasa > 10 x LSN y 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 que con mayor frecuencia se han notificado durante la terapia 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: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Deben tenerse en cuenta los datos comunicados para la rosuvastatina y el fenofibrato cuando se administran individualmente.

Rosuvastatina

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis. 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 anecdóticos de sobredosis de fenofibrato. En la mayoría de los casos no se registraron síntomas de sobredosis.

No se reconoce 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: modificadores de los lípidos; Inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros agentes modificadores de los lípidos; rosuvastatina y fenofibrato
Código ATC: C10BA09

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 “Peroxisome Proliferator Activated Receptor type α (PPAR α)”.

Efectos farmacodinámicos

Rosuvastatina:

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). 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 de cambio ajustado por el valor basal)

Dosis	N	C-LDL	C-Total	c-HDL	TG	C-noHDL	ApoB	ApoA1
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0

5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

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 contiene la apoproteína B y a un aumento de la fracción lipoproteica 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 común 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 (≤ 34 mg/dl ó 0,88 mmol/L) y el tercio superior de TG (≥ 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 ensayos con rosuvastatina/fenofibrato 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

Asociación de rosuvastatina y fenofibrato

Los estudios de interacción farmacocinética no han mostrado ninguna interacción significativa entre la rosuvastatina y el fenofibrato o el ácido fenofíbrico, la fracción activa del fenofibrato, en sujetos sanos tras dosis múltiples. Se observaron ligeros aumentos en el AUC_{0-24} (7%) y la $C_{m\acute{a}x}$ (21%) de la rosuvastatina cuando se administró concomitantemente con fenofibrato, pero los intervalos de confianza del 90 por ciento estaban dentro de los límites preespecificados 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 (incluyendo el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en 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 aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 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

La concentración plasmática máxima (C_{max}) se alcanza entre las 4 y 5 horas después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas permanecen estables en tratamientos continuos. La absorción del fenofibrato aumenta cuando se administra con alimentos.

Distribución

El ácido fenofíbrico está fuertemente asociado a la albúmina plasmática (más del 99%).

Biotransformación

Tras administración oral, fenofibrato se hidroliza rápidamente por esterases al metabolito activo ácido fenofíbrico. Se puede detectar en el plasma fenofibrato inalterado.

Fenofibrato no es un sustrato de la CYP3A4. Ningún metabolismo microsomal hepático está involucrado.

Eliminación

La eliminación se realiza esencialmente por vía urinaria. La casi totalidad del producto se elimina en 6 días. Fenofibrato se elimina principalmente en forma de ácido fenofíbrico y de su derivado glucurónico. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento plasmático total aparente del ácido fenofíbrico no está modificado.

Estudios farmacocinéticos, después de la administración de dosis única y tratamiento continuo, indican un ausencia de acumulación. El ácido fenofíbrico no se elimina por hemodiálisis.

La semivida plasmática de eliminación del ácido fenofíbrico 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 medio y en la $C_{m\acute{a}x}$ en pacientes de origen asiático (japoneses, chinos, vietnamitas y coreanos), en comparación con los pacientes de origen caucásicos. Los pacientes indo-asiáticos presentan un aumento de 1,3 veces en el AUC medio y la $C_{m\acute{a}x}$. Un análisis farmacocinético de la población no mostró ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética entre pacientes caucásicos y afroamericanos.

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

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

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 con 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 sabe presentan estos tipos de polimorfismos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Combinación de rosuvastatina y fenofibrato

No se realizaron estudios preclínicos de seguridad con la combinación rosuvastatina + fenofibrato

Rosuvastatina

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

Fenofibrato

En un estudio no clínico en ratas, la administración oral durante tres meses de ácido fenofibrato, el metabolito activo de 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 a dosis de hasta 30 mg/kg (aproximadamente 17 veces la exposición en humanos a 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 a altas dosis, en ratas y ratones, tumores hepáticos atribuibles a la proliferación de peroxisomas. Estos cambios son específicos a los pequeños roedores, no habiéndose observado esto en otras especies animales. No tienen relevancia para su uso terapéutico en humanos.

Estudios realizados en ratones, ratas y conejos no han puesto en evidencia ningún efecto teratogénico. Se han observado efectos de embriotoxicidad a las dosis de toxicidad materna. A 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 silicificada (celulosa microcristalina y sílice coloidal anhidra)

Crospovidona

Laurilsulfato sódico

Povidona

Estearil fumarato sódico

Recubrimiento:

Poli (alcohol vinílico) (parcialmente hidrolizado)

Dióxido de titanio (E171)

Talco

Lecitina de soja (E322)

Goma de xantano

Ácido carmínico (E120) (sólo para 5 mg/160 mg)

Amarillo de quinoleína (E104) (sólo para 10 mg/160 mg)

Carmín de Índigo (E132) (sólo para 10 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 ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de OPA-Alu de 30 comprimidos recubiertos con película.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tecnimed España Industria Farmacéutica, S.A.
Avda. de Bruselas, 13, 3º D. Edificio América. Polígono Arroyo de la Vega,
28108 Alcobendas (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Rofemax 5 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película. 90.854
Rofemax 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película. 90.852
Rofemax 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película. 90.853

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

Diciembre 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 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/>.