

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Statifenix 20 mg/160 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 20 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 160 mg de fenofibrato.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada cápsula dura contiene 106,3 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula).

Cápsula dura de alrededor de 24 mm de longitud con una tapa opaca de color verde claro y un cuerpo de color caramelo que contienen en su interior una masa cerosa de color blanco beige y dos comprimidos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Statifenix está indicado como tratamiento complementario a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, 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

Statifenix no es adecuado como tratamiento inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si fuera necesario, solo debe realizarse administrando cada uno de los componentes por separado y, una vez establecidas las dosis adecuadas, es posible cambiar a la combinación de dosis fija de la concentración correspondiente.

Posología

La dosis recomendada es de una cápsula al día.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

No se recomienda ajustar la dosis en función de la edad. En pacientes de edad avanzada se debe tener en cuenta la función renal (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

Statifenix está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (definida como un aclaramiento de creatinina $< 60 \text{ ml/min } / 1,73 \text{ m}^2$, ver sección 4.3) ya que se recomienda una dosis más baja de fenofibrato en pacientes con insuficiencia renal moderada.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, pero se debe tener precaución (ver sección 4.4.).

Insuficiencia hepática

Debido a la ausencia de datos, no se recomienda el uso de Statifenix en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2).

Statifenix 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 de rosuvastatina.

Polimorfismos genéticos

Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos (SLCO1B1 (OATP1B1) y/o ABCG2 (BCRP)) 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.

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 (ver sección 4.4).

Terapia concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (por ejemplo, OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluida la rabdomiólisis) es mayor cuando se administra Statifenix de forma concomitante con algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de rosuvastatina debido a interacciones con estas proteínas transportadoras (por ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, incluidas las combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir; ver las secciones 4.4 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 Statifenix. En aquellas situaciones en las que sea inevitable la administración conjunta de estos medicamentos con Statifenix, se deben analizar detenidamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante, y los ajustes posológicos de rosuvastatina (ver sección 4.5).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Statifenix en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía oral.

La dosis recomendada es una cápsula al día, tomada durante la cena. La cápsula debe tragarse entera. Dado que el fenofibrato se absorbe peor con el estómago vacío, Statifenix debería tomarse siempre con alimentos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedad hepática activa, incluidas elevaciones persistentes e injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de 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).
- Insuficiencia renal de moderada a grave (definida como un aclaramiento de creatinina estimado < 60 ml/min /1,73 m²) (ver sección 4.2).
- Antecedentes personales de miopatía o rabdomiólisis con estatinas o fibratos o elevación confirmada de la creatina fosfoquinasa (CK) más de 5 veces por encima del LSN (ver sección 4.4).
- Enfermedad de la vesícula biliar.
- Pancreatitis aguda o crónica, con la excepción de la pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia grave.
- Uso concomitante con la combinación de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5).
- Uso conocominante con ciclosporina (ver sección 4.5).
- Fotoalergia conocida o reacción fototóxica durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno.
- Durante el embarazo y la lactancia, y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos adecuados (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Causas secundarias de la hiperlipidemia:

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

Trastornos renales y urinarios

Se han reportado elevaciones reversibles de la creatinina sérica en pacientes tratados con fenofibrato en monoterapia o en combinación con estatinas. Estas elevaciones tienden a mantenerse estables en el tiempo, sin evidencia de incremento progresivo durante el tratamiento prolongado, y suelen retornar a los valores basales tras la suspensión del tratamiento.

La proteinuria, detectada mediante tiras reactivas y principalmente de origen tubular, ha sido reportada en pacientes tratados con dosis elevadas de rosuvastatina, especialmente de 40 mg, siendo transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha establecido una relación entre la presencia de proteinuria y el desarrollo de enfermedad renal aguda o progresiva (ver sección 4.8).

Se recomienda medir la creatinina durante los primeros 3 meses tras el inicio del tratamiento y, posteriormente, de forma periódica. Si el aclaramiento estimado de creatinina es < 60 ml/min (ver sección 4.3) o si el nivel de creatinina supera en un 50% el límite superior de lo normal, el tratamiento debe interrumpirse.

Trastornos del sistema nervioso

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). Statifenix 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.

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 (estatina). En todos los pacientes que presenten síntomas musculares idiopáticos, como dolor a la palpación, debilidad muscular o calambres musculares, se tiene que contemplar la posibilidad de una miopatía. En estos casos 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 Statifenix y vigilar en los pacientes la aparición de signos de toxicidad muscular. Algunos factores predisponentes, como una 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 Statifenix en pacientes con trastornos agudos graves que sugieran una miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a la rabdomiólisis (por ejemplo, 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 específicas (para interacciones específicas, ver la 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 (estatinas). No se puede excluir una interacción farmacodinámica (ver sección 4.5), y se debe extremar la precaución con el uso concomitante.

Antes del inicio del tratamiento

Se deben medir los valores de CK antes del inicio del tratamiento. Los valores basales de CK obtenidos antes del inicio del tratamiento también pueden servir de referencia en el caso de que se produzca una elevación posterior durante el tratamiento combinado. Los valores obtenidos de CK deben interpretarse teniendo en cuenta otros posibles factores que puedan causar daño muscular transitorio, como ejercicio físico intenso o traumatismo muscular, y la medición de estos valores debe repetirse cuando sea necesario.

Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (más de 5 veces por encima del LSN), se tendrá que repetir la medición al cabo de 5-7 días. Si se confirma la elevación, no se debe iniciar el tratamiento (ver sección 4.3).

Durante el tratamiento

En todos los pacientes se recomienda realizar controles de rutina de la CK cada 3 meses durante los primeros 12 meses de tratamiento combinado y, posteriormente, con la frecuencia que el médico considere oportuna.

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

En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados (más de 5 veces el LSN), debe interrumpirse el tratamiento con Statifenix. 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 se sospecha una enfermedad muscular hereditaria en esos pacientes, no se recomienda reanudar el tratamiento con Statifenix.

Se han notificado casos muy raros de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o tras el tratamiento con algunas estatinas. LA MNIM se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal persistente y unos niveles elevados de la CK sérica, que persisten a pesar de del tratamiento con estatinas.

Statifenix no se debe administrar de forma concomitante con formulaciones sistémicas de ácido fusídico, o en los 7 días posteriores a la finalización del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere fundamental, el tratamiento con Statifenix 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 (incluida rosuvastatina) (ver sección 4.5). Se recomienda a los pacientes que busquen consejo médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular.

El tratamiento con Statifenix se podrá reiniciar transcurridos siete días tras 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 Statifenix 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 y fenofibrato, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales (ver sección 4.8). 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 Statifenix inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo.

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

Trastornos hepatobiliares

Al igual que con otros fármacos hipolipemiantes, se ha observado un aumento de las transaminasas en algunos pacientes tratados con estatinas o fenofibrato. En la mayoría de los casos, las transaminasas vuelven a su valor basal sin necesidad de suspender el tratamiento. No obstante, se recomienda monitorizar los niveles de transaminasas cada tres meses durante los 12 primeros meses de tratamiento combinado y, posteriormente, con la frecuencia que el médico considere necesaria. Se debe prestar una especial atención a los pacientes que desarrollen un aumento de las transaminasas y suspender el tratamiento si los niveles de la aspartato-aminotransferasa (ASAT) y la alanina-aminotransferasa (ALT) exceden en más de 3 veces el LSN y esta elevación es persistente.

Si aparecen síntomas de hepatitis (por ejemplo, ictericia, prurito), y se confirma el diagnóstico mediante pruebas de laboratorio, se deberá suspender el tratamiento.

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

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 y 5.2).

Inhibidores de la proteasa

Se ha observado mayor exposición sistémica a 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 las secciones 4.2 y 4.5).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado 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 Statifenix.

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 > 30kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión), deberían ser controlados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

En el estudio JUPITER, la frecuencia global notificada de 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.

Pancreatitis

Se han notificado algunos casos de pancreatitis en pacientes tratados con fenofibrato (ver secciones 4.3 y 4.8). Podría deberse a una ausencia de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia severa, un efecto directo del fármaco o a un fenómeno secundario que implica la formación de cálculos o sedimentos con obstrucción en el conducto biliar común.

Colelitiasis

El fenofibrato puede aumentar la eliminación de colesterol en la bilis y llegar a producir una colelitiasis. Si se sospecha la presencia de colelitiasis, habrá que realizar estudios de la vesícula biliar. La administración de Statifenix debe interrumpirse si se encuentran cálculos biliares.

Enfermedad tromboembólica venosa

En el estudio FIELD se observó un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de embolia pulmonar (0,7 % en el grupo de placebo, frente al 1,1 % en el grupo de fenofibrato; $p = 0,022$) y un incremento estadísticamente no significativo de la incidencia de trombosis venosa profunda, 1,0 % en el grupo de placebo (48/4.900 pacientes) frente al 1,4 % en el grupo de fenofibrato (67/4.895) ($p = 0,074$). Ese mayor riesgo de episodios trombóticos venosos puede deberse a un aumento de la concentración de homocisteína, que es un factor de riesgo de trombosis, y otros factores no identificados. La importancia clínica de este hecho no está clara. Por consiguiente, se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de embolia pulmonar.

Excipientes

Lactosa

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.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones con Statifenix. A continuación, se presenta la información disponible sobre los principios activos administrados en monoterapia (rosuvastatina y fenofibrato).

Interacciones relacionadas con la rosuvastatina

Efecto de los medicamentos administrados conjuntamente con la 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 medicamentos inhibidores de estas proteínas transportadoras puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y aumentar el riesgo de miopatía (incluyendo rabdomiólisis) (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 sección 4.3). La administración concomitante no afectó a las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina.

Inhibidores de la proteasa: aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante con 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 Statifenix y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras valorar detenidamente ajustes posológicos de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a la rosuvastatina (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5 Tabla 1).

Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: la administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la C_{max} y el AUC de la rosuvastatina (ver sección 4.4).

De acuerdo con los resultados de los estudios de interacción específica, no se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con fenofibrato; sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. Gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (> o igual 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 10 mg de rosuvastatina y 10 mg de ezetimiba provocó un aumento de 1,2 veces el AUC de rosuvastatina en pacientes con hipercolesterolemia (ver Tabla 1). 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 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 Cmax de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

Ticagrelor: ticagrelor 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.

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: cuando sea necesario administrar rosuvastatina conjuntamente con otros medicamentos conocidos por aumentar la exposición a la rosuvastatina, debe ajustarse la dosis. Dado que Statifenix es una combinación a dosis fija, el ajuste posológico puede no ser posible en determinados casos. En estas situaciones, se recomienda sustituir por rosuvastatina y fenofibrato administrados por separado. 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 la rosuvastatina (AUC; en orden decreciente de magnitud) en los ensayos clínicos publicados		
Aumento del AUC de rosuvastatina 2 veces o mayor de 2 veces		
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	10mg dosis única	7,4 -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	5mg, 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 ↑
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	No disponible	2,5- veces ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg 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 1 vez al día, 7 días	2,2- veces ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día, 7 días	20 mg 1 vez al día, 7 días	2,1- veces ↑

día, 17 días		
Capmatinib 400mg 2 veces al día	10 mg, dosis única	2,1- veces ↑
Clopidogrel 300 mg de carga, seguidos de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	2,0- veces ↑
Fostamatinib 100 mg 2 veces al día	20 mg, dosis única	2,0- veces ↑
Tafamidis 61 mg 2 veces al día los días 1 & 2, seguidos de 1 vez al día del día 3 al 9	10 mg, dosis única	2,0- veces ↑
Aumento del AUC de rosuvastatina menos de 2 veces		
Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Variación del AUC de rosuvastatina*
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 ↑
Eltrombopag 75 mg 1 vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	1,6- veces ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 vez 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 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 “↑”, disminución como “↓”. **Se han realizado varios estudios de interacción con diferentes posologías de rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa AUC = area 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.

Efecto 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 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 Internacional Normalizado (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 y, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada.

Otros medicamentos:

Digoxina: De acuerdo 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, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (ya sea farmacodinámico, farmacocinético o ambos) aún se desconoce. Se han producido notificaciones de rabdomiólisis (incluidas algunas muertes) en pacientes que recibían esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, se debe interrumpir el tratamiento con Statifenix durante todo el tratamiento con ácido fusídico. Ver también la sección 4.4.

Interacciones relacionadas con el fenofibrato

Antagonistas de la Vitamina K

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 (International Normalised Ratio).

Ciclosporina

Se han notificado algunos casos graves de insuficiencia renal reversible durante la administración conjunta de fenofibrato y ciclosporina. Debido a la presencia de rosuvastatina en este medicamento, Statifenix está contraindicado en pacientes que reciben ciclosporina de forma concomitante (ver sección 4.3).

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa y otros fibratos

El riesgo de toxicidad muscular grave aumenta cuando el fenofibrato es utilizado en asociación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa o con otros fibratos. Esta asociación terapéutica debe utilizarse con precaución y se vigilará atentamente cualquier signo de toxicidad muscular (ver sección 4.4).

Glitazonas

Se ha informado de algunos casos de reducción paradójica reversible del colesterol-HDL durante la administración concomitante de fenofibrato y glitazonas. Por tanto, se recomienda monitorizar el colesterol-HDL si se administra Statifenix simultáneamente con una glitazona e interrumpir uno de los dos tratamientos en caso de que el colesterol-HDL sea demasiado bajo.

Enzimas del citocromo P450

Estudios *in vitro* con microsomas de hígado humano indican que tanto el fenofibrato, como el ácido fenofíbrico, no son inhibidores del citocromo P450 isoformas CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 o CYP1A2. Son inhibidores débiles de las isoformas CYP2C19 y del CYP2A6, 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 margen terapéutico metabolizados por CYP2C19, CYP2A6, y, en especial, CYP2C9, se les debe controlar estrechamente y, si fuera necesario, se recomienda ajustar la dosis de estos medicamentos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Statifenix

No se dispone de datos sobre el uso combinado de rosuvastatina y fenofibrato en mujeres embarazadas. Esta combinación no se ha evaluado en estudios de toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Por consiguiente, teniendo en cuenta que la rosuvastatina está contraindicada durante el embarazo (ver más adelante), Statifenix también lo está (ver sección 4.3). Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados.

Rosuvastatina

La rosuvastatina está contraindicada durante el embarazo y solo debe administrarse a mujeres en edad fértil cuando sea improbable que conciban y se les haya informado del riesgo potencial.

Debido a que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa sobrepasa las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con rosuvastatina/ezetimiba, debe interrumpirse el tratamiento inmediatamente. Si una paciente planea quedarse embarazada o se queda embarazada, se debe informar inmediatamente al médico y suspender el tratamiento con rosuvastatina debido al riesgo potencial para el feto.

Fenofibrato

No hay datos relativos al uso del fenofibrato en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. Se ha demostrado toxicidad fetal con dosis que están dentro del intervalo de la toxicidad materna (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano.

Lactancia

Statifenix

No se han realizado estudios de Statifenix en animales lactantes. Por consiguiente, teniendo en cuenta que la rosuvastatina y el fenofibrato están contraindicados durante la lactancia, Statifenix también lo está (ver sección 4.3).

Rosuvastatina

Los datos limitados de los informes publicados indican que la rosuvastatina está presente en la leche materna. La rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. Debido al mecanismo de acción de la rosuvastatina, existe un riesgo potencial de reacciones adversas en el lactante. La rosuvastatina está contraindicada durante la lactancia.

Fenofibrato

Se desconoce si el fenofibrato y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede descartar un riesgo para los recién nacidos/lactantes alimentados con leche materna. Por lo tanto, no se debe utilizar fenofibrato durante la lactancia.

Fertilidad

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

No se dispone de datos relativos a la fertilidad con el uso combinado de fenofibrato y rosuvastatina..

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Statifenix 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.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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.

Las reacciones adversas que con mayor frecuencia se han notificado durante la terapia con fenofibrato son trastornos digestivos, gástricos o intestinales. Las siguientes reacciones adversas se han observado durante los ensayos clínicos controlados con placebo (n=2.344) con las frecuencias que se indican a continuación.

Tabla de reacciones adversas

Statifenix contiene rosuvastatina y fenofibrato. Statifenix no tiene ninguna influencia, o ésta es insignificante, en las reacciones adversas asociadas al uso de medicamentos que contienen rosuvastatina o fenofibrato observadas en ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización que podrían producirse con Statifenix. A continuación, se enumeran dichas reacciones adversas. Las categorías de frecuencia se basan en la información disponible sobre la rosuvastatina y el fenofibrato en la Ficha Técnica del producto disponible en la UE.

Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican según la convención siguiente: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos	Reacciones adversas (fenofibrato)	Reacciones adversas (rosuvastatina)	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hemoglobina disminuida, recuento de leucocitos disminuido	Trombocitopenia	Raras
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema	Raras
Trastornos endocrinos		Diabetes mellitus***	Frecuentes
Trastornos psiquiátricos		Depresión	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareos	Frecuentes
	Cefalea		Poco frecuentes
	Fatiga y vértigo		Raras
		Polineuropatía, pérdida de memoria	Muy raras
		Neuropatía periférica, alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), miastenia grave	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares		Miastenia ocular	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Tromboembolia (embolia pulmonar, trombosis venosa profunda) *		Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y	Enfermedad pulmonar intersticial	Tos, disnea	Frecuencia no

mediastínicos			conocida
Trastornos gastrointestinales	Signos y síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia)	Estreñimiento, náuseas, dolor abdominal	Frecuentes
	Pancreatitis*		Poco frecuentes
		Pancreatitis	Raras
		Diarrea	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares	Aumento de transaminasas (ver sección 4.4)		Frecuentes
	Colelitiasis(ver sección 4.4)		Poco frecuentes
	Hepatitis	Aumento de las transaminasas hepáticas	Raras
		Ictericia, hepatitis	Muy raras
	Ictericia, complicaciones de colelitiasis (p. ej., colecistitis, colangitis, cólico biliar).		Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hipersensibilidad cutánea (e.g. rash, prurito, urticaria)	Prurito, rash, urticaria	Poco frecuentes
	Alopecia, reacciones de fotosensibilidad		Raras
	Reacciones cutáneas graves (e.g. eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica)	Síndrome de Stevens-Johnson, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia	Frecuentes
	Trastornos musculares (p.e. mialgia, miositis, espasmos y debilidad musculares)		Poco frecuentes
		Miopatía (incluida miositis), rabdomiólisis, síndrome similar al lupus, rotura muscular	Raras
		Artralgia	Muy raras
	Rabdomiólisis	Alteraciones en los tendones, a veces agravadas por rotura, Miopatía necrotizante mediada por el sistema inmunitario	Frecuencia no conocida

Trastornos renales y urinarios		Hematuria	Muy raras
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción sexual		Poco frecuentes
		Ginecomastia	Muy raras
Trastornos generales y de las condiciones del lugar de administración		Astenia	Frecuentes
	Fatiga	Edema	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias	Aumento de los niveles de homocisteína en sangre **		Frecuentes
	Aumento de creatinina en sangre		Poco frecuentes
	Aumento de urea en sangre		Raras

* En el estudio FIELD, un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, realizado con 9.795 pacientes con diabetes mellitus 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% versus 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 versus 1,1% en el grupo fenofibrato; $p = 0,022$) y un aumento de trombosis venosa profunda, estadísticamente no significativo (placebo: 1,0 % [48/4.900 pacientes] versus fenofibrato 1,4% [67/4.895 pacientes]; $p = 0,074$).

** En el estudio FIELD, el aumento medio en el nivel de homocisteína sanguínea en los pacientes tratados con fenofibrato fue de $6,5 \mu\text{mol} / \text{l}$, 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.

*** La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6 \text{ mmol/l}$, IMC $>30 \text{ kg/m}^2$, triglicéridos elevados, historia de hipertensión).

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 menor 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. Hasta la fecha, en el análisis de los datos de los ensayos clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización no se ha identificado una asociación causal entre la proteinuria y la nefropatía aguda o progresiva.

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

Efectos sobre el músculo esquelético: se han notificado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía (incluida miositis) y, 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 ($>5 \times \text{LSN}$), 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 dosis-dependiente de las transaminasas en un reducido número de pacientes tratados con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

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

Las siguientes reacciones adversas se han notificado con algunas estatinas:

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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

En caso de sobredosis, se deben tomar medidas sintomáticas y de apoyo.

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

No se conoce ningún antídoto específico. En caso de sobredosis, se debe administrar un tratamiento sintomático e instaurar las medidas de apoyo adecuadas. El fenofibrato no se elimina mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes modificadores de los lípidos, Inhibidores de la HMG CoA reductasa en combinación con otros agentes modificadores de lípidos, rosuvastatina y fenofibrato, código ATC: C10BA09.

Statifenix contiene rosuvastatina y fenofibrato, que tienen diferentes mecanismos de acción y muestran efectos aditivos en la reducción de los lípidos séricos. A continuación, se explican las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de los dos principios activos de Statifenix.

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, cuyos efectos hipolipemiantes descritos en el ser humano están mediados por la activación de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas tipo alfa (PPAR α , del inglés *peroxisome proliferator activated receptor type α*).

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.

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-noHDL, C-VLDL, TG-VLDL e incrementa los valores de ApoA1 (ver Tabla 1). La rosuvastatina también disminuye los cocientes de C-LDL/C-HDL, C-total/C-HDL, C-noHDL/C-HDL y ApoB/ApoA1.

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

Dosis	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

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

De los datos combinados de los estudios de fase III, el tratamiento con rosuvastatina ha mostrado ser eficaz en alcanzar los objetivos determinados por la guía de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS; 1998) en la mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia tipo IIa y IIb (valor inicial medio de C-LDL aproximadamente 4,8 mmol/l o 86,4 mg/dL); aproximadamente un 80% de los pacientes tratados con 10 mg alcanzaron los niveles objetivo de la EAS de C-LDL (< 3 mmol/l o 54 mg/dL).

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 treinta y tres por ciento (33%) de los pacientes alcanzó los niveles de C-LDL (< 3 mmol/l o 54 mg/dL) establecidos por la guía de la EAS.

En un ensayo abierto de escalada de dosis, se evaluó la respuesta de 42 pacientes (incluyendo 8 pacientes pediátricos) con hipercolesterolemia familiar homocigótica a 20 y 40 mg de rosuvastatina. 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

Los efectos mencionados anteriormente 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 y reduce las partículas pequeñas y densas de las LDL, cuyos niveles están elevados en los fenotipos de lipoproteínas aterogénicas, trastorno común en los pacientes con riesgo cardiovascular.

Durante los ensayos clínicos llevados a cabo con fenofibrato, el nivel de colesterol total disminuyó entre el 20% y el 25%, el de los triglicéridos entre un 40% y un 55% y el del HDL-colesterol aumentó entre un 10% y un 30%.

En los pacientes con hipercolesterolemia, los niveles de LDL-colesterol disminuyeron entre un 20% y un 35% y el efecto global sobre el colesterol dio como resultado una disminución de los cocientes colesterol total / colesterol HDL, LDL-colesterol / HDL-colesterol, o Apo B / Apo AI, todos ellos indicadores del riesgo aterógeno.

Existen evidencias de que el tratamiento con fibratos puede reducir los episodios de cardiopatía coronaria pero no se ha demostrado que reduzca la mortalidad por cualquier causa en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular.

El estudio de lípidos *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) fue un estudio aleatorizado y controlado por placebo de 5.518 pacientes 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 estadísticamente significativa entre el tratamiento y el género ($p = 0,01$) 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 (PCR) disminuyeron con el tratamiento con fenofibrato.

Se ha demostrado un efecto antiagregante plaquetario del fenofibrato en animales y en un estudio clínico en el cual se mostró una reducción en la agregación plaquetaria inducida por ADP, ácido araquidónico y epinefrina

La concentración plasmática de ácido úrico aumenta aproximadamente el 20 % en los pacientes con hiperlipidemia, especialmente en los que presentan la enfermedad tipo IV. El fenofibrato tiene un efecto uricosúrico y, por consiguiente, ofrece un beneficio adicional a esos pacientes

Statifenix

Los efectos respectivos de la rosuvastatina y el fenofibrato son complementarios. La rosuvastatina es más eficaz para reducir el colesterol LDL (LDL-C) y el colesterol total, pero solo presenta efectos moderados sobre los triglicéridos (TG) y el colesterol HDL (HDL-C), mientras que el fenofibrato es muy eficaz en la disminución de los TG y aumentar el HDL-C, pero tiene pocos efectos sobre el LDL-C.

Además, los fibratos tienen la capacidad de modificar el tamaño y la densidad de las partículas de LDL-C para hacerlas menos aterogénicas.

También se ha demostrado que los fibratos y las estatinas en combinación aumentan sinérgicamente las actividades transcripcionales de los receptores PPAR α .

Eficacia clínica y seguridad

En ensayos clínicos con un número limitado de pacientes, se demostró que la rosuvastatina tenía una eficacia adicional en la reducción de los triglicéridos en sangre cuando se utilizaba en combinación con ácido fenofíbrico, el metabolito activo del fenofibrato.

En un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con tratamiento activo, un total de 1.445 pacientes con LDL-C $\geq$ 130 mg/dl, TG $\geq$ 150 mg/dl y HDL-C $<$ 40 mg/dl ($<$ 50 mg/dl para las mujeres) fueron asignados aleatoriamente al grupo de ácido fenofíbrico a una dosis de 135 mg (equivalente a 160 mg de fenofibrato), rosuvastatina (10, 20 o 40 mg) o ácido fenofíbrico + rosuvastatina 10 o 20 mg, y tratados durante 12 semanas. La terapia combinada con ácido fenofíbrico y rosuvastatina 10 mg dio lugar a mejoras significativamente mayores ($p < 0,001$) en el HDL-C (20,3 % frente a 8,5 %) y los TG (-47,1 % frente a -24,4 %) en comparación con la rosuvastatina 10 mg; y el colesterol LDL (-37,2 % frente a -6,5 %) en comparación con el ácido fenofíbrico. Del mismo modo, se observaron mejoras significativamente mayores ($p < 0,001$) con ácido fenofíbrico + rosuvastatina 20 mg en el HDL-C (19,0 % frente a 10,3 %) y los TG (-42,9 % frente a -25,6 %) en comparación con la rosuvastatina 20 mg y el colesterol LDL (-38,8 % frente a -6,5 %) en comparación con el ácido fenofíbrico en monoterapia. Se observaron mejoras significativamente mayores ($p < 0,001$) en el colesterol no-HDL (44,7 % frente a 39,8 %) y la Apo B (-39,2 % frente a -34,1 %) con ácido fenofíbrico + rosuvastatina 10 mg en comparación con rosuvastatina 10 mg en monoterapia. Se observaron reducciones similares en el colesterol no-HDL y la Apo B con ácido fenofíbrico + rosuvastatina 20 mg en comparación con rosuvastatina 20 mg en monoterapia.

En un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con tratamiento activo, un total de 760 pacientes con TG $\geq$ 150 mg/dl, HDL-C $<$ 40 mg/dl ($<$ 50 mg/dl para las mujeres) y LDL-C $\geq$ 130 mg/dl fueron asignados aleatoriamente a un periodo de tratamiento de 12 semanas con 5 mg de rosuvastatina, 135 mg de ácido fenofíbrico o 5 mg de rosuvastatina + 135 mg de ácido fenofíbrico. Las comparaciones principales de eficacia consistieron en los cambios porcentuales medios en los valores de HDL-C y TG (rosuvastatina + ácido fenofíbrico frente a rosuvastatina monoterapia) y LDL-C (rosuvastatina + ácido fenofíbrico frente a ácido fenofíbrico monoterapia). El tratamiento con rosuvastatina + ácido fenofíbrico dio lugar a mejoras estadísticamente significativas en el HDL-C (23,0 % frente a 12,4 %; $p < 0,001$) y TG (-40,3 % frente a -17,5 %; $p < 0,001$) en comparación con la rosuvastatina en monoterapia, y en el LDL-C (-28,7 % frente a -4,1 %; $p < 0,001$) en comparación con ácido fenofíbrico en monoterapia. Todas las variables secundarias de eficacia mejoraron con el tratamiento combinado. El tratamiento con rosuvastatina + ácido fenofíbrico dio lugar a mejoras estadísticamente significativas en el colesterol no-HDL en comparación con el ácido fenofíbrico y la rosuvastatina en monoterapia, y a mejoras

estadísticamente significativas en los valores de Apo B y la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP), así como en el VLDL-C y el colesterol total, en comparación con rosuvastatina en monoterapia.

Ambas dosis de la terapia combinada fueron generalmente bien toleradas, con un perfil de seguridad consistente con el de las monoterapias con ácido fenofíbrico y rosuvastatina.

Población pediátrica

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se ha demostrado la bioequivalencia entre la combinación de dosis fija de 20 mg/160 mg de rosuvastatina + fenofibrato y la administración concomitante de rosuvastatina y fenofibrato tomados por separado.

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se administró fenofibrato conjuntamente con rosuvastatina.

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 LDL-C. 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 y eliminación

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-CoA reductasa circulante se atribuye a la rosuvastatina.

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.

No hay cambios en los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis diarias repetidas.

Poblaciones especiales

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

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

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

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.

Población pediátrica: Dos estudios farmacocinéticos con rosuvastatina (administrada como comprimidos) en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de 10 a 17 años o de 6 a 17 años de edad (un total de 214 pacientes) demostraron que la exposición en pacientes pediátricos parece comparable o inferior que en los pacientes adultos. La exposición a rosuvastatina fue predecible con respecto a la dosis y tiempo en un período de 2 años.

Fenofibrato

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) se alcanzan en el plazo de 4 a 5 horas después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas permanecen estables a lo largo de los tratamientos prologados.

La absorción de fenofibrato aumenta cuando se administra con alimentos.

Distribución

El ácido fenofíbrico se une fuertemente a la albúmina plasmática (más de 99 %).

Biotransformación y eliminación

Después de la administración oral, el fenofibrato se hidroliza rápidamente por las esterasas hasta convertirse en su metabolito activo, el ácido fenofíbrico. No se detecta fenofibrato inalterado en el plasma. El fenofibrato no es un sustrato para el CYP 3A4. El metabolismo microsomal hepático no está involucrado.

El fármaco se excreta principalmente en la orina. Prácticamente todo el medicamento se elimina en 6 días. El fenofibrato se excreta principalmente en forma de ácido fenofíbrico y su conjugado glucurónico. En pacientes de edad avanzada, no se modifica el aclaramiento plasmático total aparente del ácido fenofíbrico. Los estudios cinéticos realizados tras la administración de una dosis única o un tratamiento continuo han demostrado que el fármaco no se acumula. El ácido fenofíbrico no se elimina mediante hemodiálisis. La semivida plasmática de eliminación del ácido fenofíbrico es de aproximadamente 20 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La seguridad de la administración concomitante de rosuvastatina y fenofibrato no se evaluó en estudios preclínicos.

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 los canales hERG. 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 fenofíbrico, 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 a niveles de exposición ≥ 50 veces superiores a la exposición humana en el caso de la toxicidad esquelética y >15 veces superiores en el caso de la cardiotoxicidad.

En perros tratados durante 3 meses se produjeron úlceras y erosiones reversibles en el tracto gastrointestinal con exposiciones aproximadamente 7 veces superiores al AUC clínico.

Los estudios sobre la mutagenicidad del fenofibrato han dado resultados negativos.

En ratas y ratones, se han encontrado tumores hepáticos en estudios carcinogénicos, que pueden atribuirse a la proliferación de peroxisomas. Estos cambios son específicos de los pequeños roedores y no se han observado en otras especies de animales con dosis comparables. Este hallazgo no tiene relevancia para el uso terapéutico en seres humanos.

Los estudios realizados en ratones, ratas y conejos no indicaron efectos teratógenos. Se observaron efectos embriotóxicos con dosis que estaban dentro del intervalo de la toxicidad materna. En altas dosis, se observó una prolongación del periodo de gestación y dificultades durante el parto.

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Crospovidona
Fosfato de calcio
Estearato de magnesio
Hipromelosa
Triacetina
Pigmento marrón (óxido de hierro rojo E172 y óxido de hierro amarillo E172)
Macroglicéridos de laurilo
Macrogol
Hidroxipropilcelulosa
Carboximetilalmidón sódico de tipo A
Recubrimiento de la cápsula
Gelatina
Carmín de índigo (E132)
Óxido de hierro negro (E172)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 °C. Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de HDPE opacos de color blanco cerrados con tapón LDPP de ajuste a presión, con 2 g de gel de sílice integrado, que contienen 30 cápsulas duras.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

LACER, S.A. - Boters, 5
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.864

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

Diciembre 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

18/09/2025