

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale 5 mg/145 mg comprimidos recubiertos con película

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale 10 mg/145 mg comprimidos recubiertos con película

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale 20 mg/145 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale 5 mg/145 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 5,198 mg de rosuvastatina cálcica (correspondiente a 5 mg de rosuvastatina) y 145 mg de fenofibrato.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene:

- 332,50 mg de lactosa (como lactosa monohidratada)
- 130 mg de sacarosa

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

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale 10 mg/145 mg: cada comprimido recubierto contiene 10,396 mg de rosuvastatina cálcica (correspondiente a 10 mg de rosuvastatina) y 145 mg de fenofibrato.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene:

- 332,50 mg de lactosa (como lactosa monohidratada)
- 130 mg de sacarosa

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

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale 20 mg/145 mg: cada comprimido recubierto contiene 20,792 mg de rosuvastatina cálcica (correspondiente a 20 mg de rosuvastatina) y 145 mg de fenofibrato.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene:

- 332,50 mg de lactosa (como lactosa monohidratada)
- 130 mg de sacarosa

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale 5 mg/145 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimido recubierto con película de color amarillo, biconvexo, con bordes biselados, con la inscripción "M" en una cara del comprimido y "FS1" en la otra. Dimensiones: 20,6 mm x 10,3 mm.

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale 10 mg/145 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimido recubierto de color naranja, biconvexo, con bordes biselados, con la inscripción "M" en una cara y "FS2" en la otra. Dimensiones: 20,6 mm x 10,3 mm.

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale 20 mg/145 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimido recubierto de color rosa, biconvexo, con bordes biselados, con la inscripción "M" en una cara y "FS3" en la otra. Dimensiones: 20,6 mm x 10,3 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale está indicado como tratamiento complementario a la dieta y 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

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale no es adecuado como terapia inicial. El inicio del tratamiento sólo debe hacerse administrando cada uno de los monocomponentes por separado, y después de establecer las dosis adecuadas, es posible el cambio a la dosis adecuada de la combinación a dosis fijas.

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe someterse a una dieta estándar para reducir el colesterol y los triglicéridos, que deberá continuar durante el tratamiento.

Posología

Adultos:

La dosis recomendada es de un comprimido por día.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia renal

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal de moderada (cuya tasa de filtración glomerular estimada sea de 30 a 59 mL/min/1,73 m²) a grave (definida por una tasa de filtración glomerular estimada <30 ml/min/1,73 m²) (ver sección 4.3), ya que se recomienda una dosis más baja de fenofibrato (la cual no está disponible con esta combinación a dosis fijas) en pacientes con insuficiencia renal moderada (ver sección 4.4).

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

Insuficiencia hepática

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y por lo tanto no se recomienda en esta población (ver sección 4.4). Rosuvastatina/fenofibrato está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3).

Raza

Se ha observado un aumento de la exposición sistémica de rosuvastatina en sujetos asiáticos (ver secciones 4.4 y 5.2). Rosuvastatina/Fenofibrato Vale 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 conocen tipos específicos de polimorfismos genéticos que pueden conducir a un aumento de la exposición a la rosuvastatina (ver sección 5.2). Para los pacientes que se sabe que tienen tales tipos específicos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria más baja de rosuvastatina. Rosuvastatina/Fenofibrato Vale 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.

Terapia concomitante

La rosuvastatina es un sustrato de varias proteínas transportadoras (p. ej. OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluyendo rabdomiólisis) aumenta cuando rosuvastatina/fenofibrato se administra concomitantemente con ciertos medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de rosuvastatina debido a interacciones con estas proteínas transportadoras (por ejemplo, ciertos inhibidores

de la proteasa incluyendo combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir, y/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 deben considerar medicamentos alternativos y, si es necesario, considerar la interrupción temporal del tratamiento con rosuvastatina/fenofibrato. En situaciones en las que la coadministración de estos medicamentos con rosuvastatina/fenofibrato sea inevitable, deben considerarse cuidadosamente el beneficio y el riesgo del tratamiento simultáneo y los ajustes de la dosis de rosuvastatina (ver sección 4.5).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia del fenofibrato en niños y adolescentes menores de 18 años. No se debe utilizar este medicamento en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Forma de administración

Vía oral.

El comprimido debe tragarse entero con un vaso de agua. Debe tomarse cada día a la misma hora, con o sin alimentos (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos (rosuvastatina, fenofibrato), o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver también sección 4.4)
- Fotoalergia conocida o reacción fototóxica durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno
- Enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones inexplicables y persistentes de las transaminasas séricas y cualquier elevación de las transaminasas séricas superior a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) (ver sección 4.4)
- Enfermedad conocida de la vesícula biliar
- Pancreatitis crónica o aguda, excepto pancreatitis aguda debida a hipertrigliceridemia grave
- Insuficiencia renal moderada a grave (tasa de filtración glomerular estimada < 60 ml/min/1,73 m²) (ver sección 4.2, 4.4 y 5.2)
- Administración concomitante de ciclosporina (ver sección 4.5)
- Administración concomitante de la combinación sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5)
- Durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas adecuadas (ver sección 4.6)
- Antecedentes personales de miopatía (ver sección 4.4)
- En pacientes con alergia a los cacahuets, el aceite de cacahuete, la lecitina de soja o productos relacionados, debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Causas secundarias de hiperlipidemia

Las causas secundarias de hipercolesterolemia, como la diabetes mellitus tipo 2 no controlada, el hipotiroidismo, el síndrome nefrótico, la disproteinemia, la enfermedad hepática obstructiva o el alcoholismo, deben tratarse adecuadamente antes de considerar el tratamiento con rosuvastatina/fenofibrato. La causa secundaria de hipercolesterolemia relacionada con el tratamiento farmacológico puede observarse con diuréticos, β -bloqueantes, estrógenos, progestágenos, anticonceptivos orales combinados, agentes inmunosupresores e inhibidores de la proteasa. En estos casos, debe determinarse si la hiperlipidemia es primaria o secundaria.

Músculo

Se ha notificado toxicidad en el músculo esquelético, incluidos casos raros de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal, con la administración de sustancias reductoras de lípidos como los fibratos y las estatinas. Se sabe que el riesgo de miopatía con estatinas y fibratos está relacionado con la dosis de cada componente y con la naturaleza del fibrato.

Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones medicamentosas

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). Los médicos que contemplen la terapia combinada con rosuvastatina/fenofibrato y dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico) o medicamentos que contengan niacina deben sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y deben vigilar cuidadosamente a los pacientes para detectar cualquier signo y síntoma de dolor muscular, sensibilidad o debilidad, particularmente durante los meses iniciales de la terapia y cuando se aumente la dosis de cualquiera de los medicamentos.

Medición de la creatina quinasa

La creatina-cinasa no debe medirse después de un ejercicio extenuante o en presencia de cualquier causa alternativa plausible de aumento de la creatina-cinasa que pueda confundir la interpretación del resultado. Si los niveles de creatina-cinasa son significativamente elevados al inicio del tratamiento (> 5 x ULN), deben volver a medirse en un plazo de 5 a 7 días después para confirmar los resultados. Si la repetición de la prueba confirma un valor basal de CK > 5 xULN, no debe iniciarse el tratamiento.

Antes del tratamiento

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale 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:

- Ancianos ≥ 70 años
- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo no controlado
- Hipoalbuminemia
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Historia previa de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
- Abuso de alcohol
- Situaciones en las que puedan darse aumentos de los niveles plasmáticos (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.2)

En tales situaciones, debe considerarse el riesgo del tratamiento en relación con el posible beneficio, y se recomienda un seguimiento clínico. Si los niveles de creatina-cinasa están significativamente elevados al inicio del tratamiento (> 5 x ULN), no debe iniciarse el tratamiento.

Si se sospecha miopatía por cualquier otro motivo, debe interrumpirse el tratamiento.

Durante el tratamiento

Se debe pedir a los pacientes que notifiquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres inexplicables, especialmente si se asocian a malestar o fiebre. En estos pacientes deben medirse los niveles de CK.

El tratamiento debe interrumpirse si los niveles de CK están muy elevados (> 5 xULN) o si los síntomas musculares son graves y causan malestar diario (incluso si los niveles de CK son < 5 xULN). Si los síntomas se resuelven y los niveles de CK vuelven a la normalidad, debe considerarse la reintroducción de

rosuvastatina/fenofibrato. rosuvastatina/fenofibrato a la dosis más baja con una estrecha vigilancia.

Se han notificado casos muy raros de miopatía necrotizante inmunomediada durante o después del tratamiento con estatinas, incluyendo rosuvastatina/fenofibrato. La MNMI se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal persistente debilidad muscular proximal y elevación de la creatina cinasa sérica, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

Rosuvastatina/fenofibrato no debe utilizarse en ningún paciente con una afección aguda y grave que sugiera miopatía o predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rhabdomiólisis (por ejemplo, sepsis, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos graves o convulsiones incontroladas).

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). El medicamento debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

Ácido fusídico

Rosuvastatina/fenofibrato no debe administrarse conjuntamente con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o en los 7 días siguientes a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En los pacientes en los que se considere esencial el uso de ácido fusídico sistémico, deberá interrumpirse el tratamiento con estatinas mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rhabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibían una estatina en combinación con ácido fusídico (ver sección 4.5). Se debe aconsejar al paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta cualquier síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

El tratamiento puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando se necesite ácido fusídico sistémico prolongado, por ejemplo para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de administrar conjuntamente rosuvastatina/fenofibrato y ácido fusídico sólo debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Trastornos hepatobiliares

Los niveles de transaminasas deben controlarse periódicamente.

Se han notificado aumentos de los niveles de transaminasas en algunos pacientes tratados con rosuvastatina o fenofibrato. En la mayoría de los casos estas elevaciones fueron transitorias, leves y asintomáticas sin necesidad de interrumpir el tratamiento.

Debe prestarse atención a los pacientes que desarrollen un aumento de los niveles de transaminasas y el tratamiento debe interrumpirse el tratamiento si la aspartato aminotransferasa (AST), también conocida como transaminasa glutámico oxalacética sérica (SGOT), se eleva por encima de los niveles normales. (SGOT) y la alanina aminotransferasa (ALT), también conocida como transaminasa glutámico (SGPT), superan en más de 3 veces el límite superior del intervalo normal.

Cuando se presenten síntomas indicativos de hepatitis (por ejemplo, ictericia, prurito) y se confirme el diagnóstico mediante pruebas de laboratorio, debe interrumpirse el tratamiento con rosuvastatina/fenofibrato.

Rosuvastatina/fenofibrato debe utilizarse con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática.

Pancreatitis

Se ha notificado pancreatitis en pacientes que toman fenofibrato (ver secciones 4.3 y 4.8). Esta aparición puede representar un fallo de la eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia grave, un aumento inducido de las enzimas pancreáticas. un aumento inducido de las enzimas pancreáticas, o un fenómeno secundario

mediado por la formación de cálculos o lodos en las vías biliares con obstrucción de la vía biliar común.

Trastornos renales

Rosuvastatina/fenofibrato está contraindicado en caso de insuficiencia renal de moderada a grave (ver sección 4.3).

El tratamiento debe interrumpirse cuando el nivel de creatinina supere en un 50% el límite superior de la normalidad o en caso de que el aclaramiento de creatinina < 60 ml/min (ver sección 4.2 y 4.3). Se recomienda medir periódicamente la creatinina durante el tratamiento.

Se han notificado elevaciones reversibles de la creatinina sérica en pacientes que recibían fenofibrato en monoterapia o en coadministración con estatinas. Las elevaciones de la creatinina sérica fueron generalmente estables con el tratamiento a largo plazo y tendieron a volver a los valores basales tras la interrupción del tratamiento.

Se ha observado proteinuria, detectada mediante tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con dosis altas de rosuvastatina, en los que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de una enfermedad renal aguda o progresiva (ver sección 4.8).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas y con fenofibrato, especialmente con el tratamiento a largo plazo (ver sección 4.8). Las características de presentación pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado una enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con rosuvastatina/fenofibrato.

Diabetes mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes futura, pueden producir un nivel de hiperglucemia en el que es apropiado un tratamiento formal de la diabetes.

Este riesgo, sin embargo, se ve superado por la reducción del riesgo vascular con las estatinas y, por lo tanto, no debería ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes de riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deben ser controlados clínicamente y bioquímicamente de acuerdo con las directrices nacionales.

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

Eventos veno-tromboembólicos

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

Raza

Los estudios farmacocinéticos de rosuvastatina muestran un aumento de la exposición en sujetos asiáticos en comparación con caucásicos (ver secciones 4.2 y 5.2).

Inhibidores de la proteasa

Se ha observado un aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina en sujetos que reciben

rosuvastatina concomitantemente con diversos inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Debe tenerse en cuenta el beneficio de la reducción de lípidos mediante el uso de rosuvastatina en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa y el potencial de aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina. VIH que reciben inhibidores de la proteasa y el potencial de aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar las dosis de rosuvastatina. No se recomienda el uso concomitante con determinados inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con ciertos inhibidores de la proteasa a menos que se ajuste la dosis de rosuvastatina (ver secciones 4.2 y 4.5).

Reacciones adversas cutáneas graves

Con rosuvastatina se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves y ser vigilados estrechamente. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de esta reacción, se debe interrumpir inmediatamente la administración de rosuvastatina/fenofibrato y considerar un tratamiento alternativo.

Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SJS o DRESS con el uso de rosuvastatina/fenofibrato, el tratamiento con rosuvastatina/fenofibrato no debe reiniciarse en este paciente en ningún momento.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia del fenofibrato en niños y adolescentes menores de 18 años. No se debe utilizar este medicamento en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Advertencias sobre 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.

Sacarosa

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción con Rosuvastatina/Fenofibrato Vale, cualquier interacción identificada individualmente para fenofibrato y rosuvastatina es relevante. El uso concomitante de rosuvastatina y fenofibrato puede tener un efecto potencialmente aditivo.

Posibles interacciones relacionadas con la rosuvastatina

Efectos de los medicamentos administrados conjuntamente con la rosuvastatina

Inhibidores de las proteínas transportadoras: La rosuvastatina es un sustrato para determinadas proteínas transportadoras, entre ellas el transportador de absorción hepática OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP. La administración concomitante de rosuvastatina con medicamentos inhibidores de estas proteínas transportadoras puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y un aumento del riesgo de miopatía (ver secciones 4.2 y 4.4).

Ciclosporina: Durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores AUC de rosuvastatina fueron en promedio 7 veces superiores a los observados en voluntarios sanos. La rosuvastatina está contraindicada en pacientes que reciben ciclosporina concomitante (ver sección 4.3). La administración concomitante no afectó a las concentraciones plasmáticas de ciclosporina.

Inhibidores de la proteasa: Aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de inhibidores de la proteasa puede aumentar fuertemente la exposición a rosuvastatina. Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración conjunta de 10 mg de rosuvastatina y un producto combinado de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir) en voluntarios sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres veces y siete veces en el AUC y la $C_{máx}$ de rosuvastatina, respectivamente. El uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa puede considerarse tras una cuidadosa consideración de los ajustes de dosis de rosuvastatina basados en el aumento esperado de la exposición a rosuvastatina (ver secciones 4.2 y 4.4).

Gemfibrozilo y otros productos hipolipemiantes: El uso concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo dio lugar a un aumento de 1,9 veces en el AUC de rosuvastatina (ver sección 4.5). Basándose en los datos de los estudios no se espera ninguna interacción farmacocinética relevante con fenofibrato, sin embargo, puede producirse 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 concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente porque pueden producir miopatía cuando se administran solos. Por lo tanto, rosuvastatina/fenofibrato está indicado en pacientes adultos, ya controlados adecuadamente con rosuvastatina y fenofibrato administrados simultáneamente en el mismo nivel de dosis como formulaciones únicas.

Ezetimiba: El uso concomitante de 10 mg de rosuvastatina y 10 mg de ezetimiba produjo un aumento de 1,2 veces el AUC de la rosuvastatina en sujetos hipercolesterolémicos. Se observó una interacción farmacodinámica, en términos de efectos adversos, entre la rosuvastatina y la ezetimiba.

Antiácidos: La dosificación simultánea de rosuvastatina con una suspensión antiácida que contiene aluminio e hidróxido de magnesio produjo una disminución de la concentración plasmática de rosuvastatina de aproximadamente el 50%. Este efecto se atenuó cuando el antiácido se dosificó 2 horas después de la rosuvastatina.

No se ha estudiado la relevancia 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 podría afectar a la excreción renal de rosuvastatina, aumentando el riesgo de acumulación de rosuvastatina. Aunque no se conoce el mecanismo exacto, en algunos casos, el uso concomitante de ticagrelor y rosuvastatina condujo a una disminución de la función renal, incremento de los niveles 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 deficiente para estas isoenzimas. Por lo tanto, no son de esperar interacciones farmacológicas derivadas del metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones clínicamente relevantes entre rosuvastatina y fluconazol (inhibidor de CYP2C9 y CYP3A4) o ketoconazol (inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

Interacciones que requieren ajustes de la dosis de rosuvastatina (ver también Tabla 1): Cuando sea necesario coadministrar rosuvastatina con otros medicamentos de los que se sabe que aumentan la exposición a la rosuvastatina, deberán ajustarse las dosis de rosuvastatina. Comenzar con una dosis de 5 mg una vez al día de rosuvastatina si el aumento esperado de la exposición (AUC) es aproximadamente 2 veces o superior. La dosis máxima diaria de rosuvastatina debe ajustarse de forma que la exposición esperada a la

rosuvastatina no supere probablemente la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos interaccionantes, por ejemplo una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces), y una dosis de 10 mg de rosuvastatina con la combinación ritonavir/atazanavir (aumento de 3,1 veces).

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

Régimen de dosis de fármacos que interactúan	Rosuvastatina régimen dosis	Cambio en rosuvastatina AUC*
Aumento de 2 veces o más de 2 veces del AUC de rosuvastatina		
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg – 100 mg – 100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) una vez al día por 15 días	10 mg, dosis única	7,4 veces ↑
Ciclosporin 75 mg dos veces al día a 200 mg dos veces al día, 6 meses	10 mg, una vez al día, 10 días	7,1 veces ↑
Darolutamib 600 mg dos veces al día, 5 días	5 mg, dosis única	5,2 veces ↑
Regorafenib 160 mg, una vez al día, 14 días	5 mg, dosis única	3,8 veces ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día, 8 días	10 mg, dosis única	3,1 veces ↑
Velpatasvir 100 mg una 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 dos veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	2,6 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, una vez al día, 7 días	2,2 veces ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día, 17 días	20 mg, una vez al día, 7 días	2,1 veces ↑
Clopidogrel 300 mg loading, followed by 75 mg at 24 horas	20 mg, dosis única	2 veces ↑
Gemfibrozil 600 mg dos veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	1,9 veces ↑
Menos de 2 veces en AUC de rosuvastatina		
Eltrombopag 75 mg una vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	1,6 veces ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día, 7 días	10 mg, una vez al día, 7 días	1,5 veces ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg dos veces al día, 11 días	10 mg, dosis única	1,4 veces ↑
Dronedarona 400 mg dos veces al día	No disponible	1,4 veces ↑
Itraconazol 200 mg una vez al día, 5 días	10 mg, dosis única	**1,4 veces ↑
Ezetimiba 10 mg una vez al día, 14 días	10 mg, una vez al día, 14 días	**1,2 veces ↑
Disminución del AUC de la rosuvastatina		
Eritromicina 500 mg cuatro veces al día, 7 días	80 mg, dosis única	20% ↓
Baicalin 50 mg tres veces al día, 14 días	20 mg, dosis única	47% ↓
*Los datos expresados como cambio x-fold representan una relación simple entre la coadministración y la rosuvastatina sola. Los datos expresados como % de cambio representan el % de diferencia con respecto a la rosuvastatina sola. El aumento se indica como "↑", la disminución como "↓". **Se han realizado varios estudios de interacción a diferentes dosis de rosuvastatina, la tabla muestra la relación más significativa.		

Las siguientes combinaciones médicas no tuvieron un efecto clínicamente significativo en el cociente AUC de rosuvastatina en coadministración; Aleglitazar 0,3 mg 7 días dosificación; Fenofibrato 67 mg 7 días dosificación tres veces al día; Fluconazol 200 mg 11 días dosificación una vez al día; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 días dosificación dos veces al día; Ketoconazol 200 mg 7 días dosificación dos veces al día; Rifampicina 450 mg 7 días dosificación una vez al día; Silimarina 140 mg 7 días dosificación tres veces al día.

Efecto de la rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente

Antagonistas de la vitamina K: Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el aumento de la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con antagonistas de la vitamina K (por ejemplo, warfarina u otro anticoagulante cumarínico). puede dar lugar a un aumento del cociente internacional normalizado (INR).

La interrupción o reducción de la dosis de rosuvastatina puede dar lugar a una disminución del INR. En tales situaciones es conveniente un control adecuado del INR.

Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS): El uso concomitante de rosuvastatina y un anticonceptivo oral resultó en un aumento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34% respectivamente. Este aumento de los niveles plasmáticos debe tenerse en cuenta al seleccionar las dosis de anticonceptivos orales. No se dispone de datos farmacocinéticos en sujetos que toman rosuvastatina y THS concomitantemente, por lo que no puede excluirse un efecto similar. Sin embargo, la combinación ha sido ampliamente utilizada en mujeres en ensayos clínicos y fue bien tolerada.

Ácido fusídico: No se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. El riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis, puede aumentar por la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. Todavía se desconoce el mecanismo de esta interacción (si es farmacodinámico, farmacocinético o ambos). Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluso algunos mortales) en pacientes que recibían esta combinación.

Si es necesario el tratamiento con ácido fusídico sistémico, debe interrumpirse el tratamiento con rosuvastatina mientras dure el tratamiento con ácido fusídico (ver sección 4.4).

Posibles interacciones relacionadas con el fenofibrato

Anticoagulantes orales: Fenofibrato potencia el efecto de los anticoagulantes orales y puede aumentar el riesgo de hemorragia. Se recomienda reducir la dosis de anticoagulantes en aproximadamente un tercio al inicio del tratamiento y luego ajustarla gradualmente si es necesario, de acuerdo con la monitorización del INR (Cociente internacional normalizado).

Ciclosporina: Se han notificado algunos casos graves de deterioro reversible de la función renal durante la administración 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).

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa y otros fibratos: El riesgo de toxicidad muscular grave aumenta si se utiliza un fibrato concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa u otros fibratos, por lo tanto, rosuvastatina/fenofibrato está indicado en pacientes adultos, ya adecuadamente controlados con rosuvastatina y fenofibrato administrados simultáneamente al mismo nivel de dosis como formulaciones únicas.

Glitazonas: Se han notificado algunos casos de reducción paradójica reversible del colesterol HDL durante la administración concomitante de fenofibrato y glitazonas. Por lo tanto, se recomienda monitorizar el colesterol HDL si se añade uno de estos componentes al otro e interrumpir cualquiera de los dos tratamientos si el colesterol HDL es demasiado bajo.

Enzimas del citocromo P450: Los estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos indican que el fenofibrato y el ácido fenofibrato no son inhibidores de las isoformas del citocromo (CYP) P450 CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 o CYP1A2. Son inhibidores débiles del CYP2C19 y CYP2A6, e inhibidores de leves a moderados del CYP2C9 a concentraciones terapéuticas.

Los pacientes a los que se administre conjuntamente fenofibrato y fármacos metabolizados por CYP2C19, CYP2A6, y especialmente CYP2C9 con un índice terapéutico estrecho deben ser monitorizados cuidadosamente y, si es necesario, se recomienda ajustar la dosis de estos fármacos.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Embarazo

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Si una paciente se queda embarazada durante el uso de este producto, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente. Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas.

Los estudios en animales con fenofibrato han mostrado efectos embriotóxicos a dosis en el rango de toxicidad materna. Los estudios en animales con rosuvastatina proporcionan pruebas limitadas de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Dado 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 supera la ventaja del tratamiento durante el embarazo.

Lactancia

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Se desconoce si el fenofibrato y/o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Rosuvastatina se excreta en la leche de ratas. No existen datos con respecto a la excreción de rosuvastatina en la leche en humanos. No puede excluirse un riesgo para el niño lactante.

Fertilidad

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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El fenofibrato no influye o influye poco en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero la rosuvastatina puede provocar mareos, aunque no se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de rosuvastatina sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con lo siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

A continuación se enumeran las reacciones adversas asociadas al uso de medicamentos que contienen rosuvastatina o fenofibrato observadas en ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización que pueden ocurrir potencialmente con rosuvastatina/fenofibrato. Las categorías de frecuencia se basan en la información disponible en el Resumen de las Características del Producto de rosuvastatina y fenofibrato disponible en la UE.

Clasificación de órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia (fenofibrato)	Frecuencia (rosuvastatina)
Trastornos de la sangre y del sistema	Disminución de la hemoglobina	rara	-

Clasificación de órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia (fenofibrato)	Frecuencia (rosuvastatina)
linfático	Disminución del recuento de glóbulos blancos	rara	-
	Trombocitopenia	-	rara
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	rara	-
	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema	-	rara
Trastornos endocrinos	Diabetes mellitus*	-	frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión	-	no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	poco frecuente	frecuente
	Mareos	-	frecuente
	Polineuropatía	-	muy rara
	Pérdida de memoria	-	muy rara
	Alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas)	-	no conocida
	Neuropatía periférica	-	no conocida
Trastornos vasculares	Tromboembolismo (embolia pulmonar, trombosis venosa profunda)**	poco frecuente	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Enfermedad pulmonar intersticial	-	no conocida
	Tos	-	no conocida
	Disnea	-	no conocida
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	frecuente	frecuente
	Náuseas	frecuente	frecuente
	Vómitos	frecuente	-
	Diarrea	frecuente	no conocida
	Flatulencia	frecuente	-
	Estreñimiento	-	frecuente
	Pancreatitis***	poco frecuente	rara
Trastornos hepatobiliares	Transaminasas aumentadas	frecuente	rara
	Colelitiasis	poco frecuente	-
	Hepatitis	rara	muy rara
	Ictericia	no conocida	muy rara
	Complicaciones de la colelitiasis (por ejemplo, colecistitis, colangitis, cólico biliar, etc.)	no conocida	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hipersensibilidad cutánea (por ejemplo, erupción cutánea, prurito, urticaria)	poco frecuente	poco frecuente
	Alopecia	rara	-
	Reacciones de fotosensibilidad	rara	-
	Síndrome de Stevens-Johnson con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	-	no conocida
	Reacciones cutáneas graves (eritema multiforme, Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica)	no conocida	-

Clasificación de órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia (fenofibrato)	Frecuencia (rosuvastatina)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	-	frecuente
	Trastornos musculares (por ejemplo, mialgia, miositis, espasmos musculares y debilidad)	poco frecuente	-
	Rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal (ver sección 4.4)	rara	rara
	Miopatía (incluyendo miositis)	-	rara
	Síndrome similar al lupus	-	rara
	Rotura muscular	-	rara
	Artralgia	-	muy rara
	Trastornos tendinosos, a veces complicados por rotura	-	no conocida
	Miopatía necrotizante inmunomediada	-	no conocida
Trastornos renales y urinarios	Hematuria	-	muy rara
Trastornos del aparato reproductor y trastornos mamarios	Disfunción sexual	poco frecuente	-
	Ginecomastia	-	muy rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	-	frecuente
	Edema	-	no conocida
	Fatiga	no conocida	-
Investigaciones	Aumento del nivel de homocisteína en sangre (ver sección 4.4)****	frecuente	-
	Aumento de la creatinina en sangre	poco frecuente	-
	Aumento de la urea en sangre	rara	-

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Diabetes mellitus

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

Tromboembolismo

** En el estudio FIELD, se notificó un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de embolia pulmonar (0,7% [32/4900 pacientes] en el grupo placebo frente a 1,1% [53/4895 pacientes] en el grupo fenofibrato; $p = 0,022$) y un aumento estadísticamente no significativo de las trombosis venosas profundas (placebo: 1,0% [48/4900 pacientes] frente a fenofibrato 1,4% [67/4895 pacientes]; $p = 0,074$).

Pancreatitis

*** En el estudio FIELD, un ensayo aleatorizado controlado con placebo realizado en 9795 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se observó un aumento estadísticamente significativo de los casos de pancreatitis en pacientes que recibieron fenofibrato frente a pacientes que recibieron placebo (0,8% frente a 0,5%; $p=0,031$).

Aumento del nivel de homocisteína en sangre

**** En el estudio FIELD, el aumento medio del nivel de homocisteína en sangre en los pacientes tratados con fenofibrato fue de 6,5 $\mu\text{mol/L}$, y fue reversible al interrumpir el tratamiento con fenofibrato.

Al igual que ocurre con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al fármaco tiende a depender de la dosis.

Efectos renales

Se ha observado proteinuria en pacientes tratados con rosuvastatina. En <1% de los pacientes se observaron cambios en el contenido de proteínas en la orina, de nulo o bajo a ++ o más, en algún momento durante el tratamiento con 10 mg y 20 mg de rosuvastatina. Con 20 mg se observó un ligero aumento del cambio de nulo o trazas a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece espontáneamente con el tratamiento continuado. La revisión de los datos de los ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización no ha identificado una asociación causal entre proteinuria y enfermedad renal aguda o progresiva.

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

Efectos en el músculo esquelético

Se han notificado efectos sobre el músculo esquelético, por ejemplo mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, raramente, rabdomiólisis con y sin insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con rosuvastatina con todas las dosis y en particular con dosis >20 mg.

Se ha observado un aumento de los niveles de CK relacionado con la dosis en pacientes que tomaban rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados (>5xULN), debe interrumpirse el tratamiento (ver sección 4.4).

Efectos hepáticos

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

Se han notificado los siguientes efectos adversos con algunas estatinas

- Disfunción sexual
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamiento a largo plazo (ver sección 4.4)

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

Rosuvastatina/fenofibrato

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis. No se conoce ningún antídoto específico. Si se sospecha una sobredosis, debe administrarse tratamiento sintomático y medidas de apoyo apropiadas según sea necesario. Debe controlarse la función hepática y los niveles de CK. El fenofibrato no puede eliminarse por hemodiálisis y, en el caso de la rosuvastatina, es poco probable que la hemodiálisis sea beneficiosa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de varios agentes modificadores de lípidos, rosuvastatina y fenofibrato. Código ATC: C10BA09.

Mecanismo de acción

Rosuvastatina

La rosuvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitadora de la tasa de conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, precursor del colesterol. El principal lugar de acción de la rosuvastatina es el hígado, el órgano diana para la reducción del colesterol.

La rosuvastatina aumenta el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular, lo que favorece la captación y el catabolismo de las LDL e inhibe la síntesis hepática de VLDL, reduciendo así el número total de partículas de VLDL y LDL.

Fenofibrato

El fenofibrato es un derivado del ácido fibríco cuyos efectos modificadores de los lípidos descritos en humanos están mediados a través de la activación del Receptor Activado por Proliferadores de Peroxisomas tipo alfa (PPAR α).

Efectos farmacodinámicos

Rosuvastatina

La rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol LDL, colesterol total y triglicéridos y aumenta el colesterol HDL. También reduce la ApoB, el colesterol no-HDL-C, el colesterol VLDL-C, el colesterol VLDL-TG y aumenta la ApoA-I. La rosuvastatina también disminuye el LDL-C/HDL-C, el C/HDL-C total y el no-HDL-C/HDL-C y los ratios ApoB/ApoA-I.

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

Dosis	N	C-LDL	C-total	C-HDL	TG	C-no-HDL	ApoB	ApoA1
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

Fenofibrato

Mediante la activación de PPAR α , el fenofibrato activa la producción de lipoproteína lipasa y reduce la producción de apoproteína CIII. La activación de PPAR α también induce un aumento de la síntesis de apoproteínas AI y AII.

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

Además, a través de la modulación de la síntesis y el catabolismo de las fracciones VLDL, el fenofibrato aumenta el aclaramiento de LDL y reduce las LDL pequeñas y densas, cuyos niveles están elevados en el

fenotipo de lipoproteínas aterogénicas, un trastorno frecuente en pacientes con riesgo de cardiopatía coronaria.

Eficacia clínica y seguridad

Rosuvastatina

La rosuvastatina es eficaz en adultos con hipercolesterolemia, con y sin hipertrigliceridemia, independientemente de la raza, el sexo o la edad, y en poblaciones especiales 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 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 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 depósitos extravasculares de colesterol (xantoma tendinoso y tuberoso) pueden reducirse notablemente o incluso eliminarse por completo durante el tratamiento con fenofibrato.

Los pacientes con niveles elevados de fibrinógeno tratados con fenofibrato han mostrado reducciones significativas de este parámetro, al igual que aquellos con niveles elevados de Lp(a). Otros marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva, se reducen con el tratamiento con fenofibrato.

El efecto uricosúrico del fenofibrato, que conduce a una reducción de los niveles de ácido úrico de aproximadamente el 25%, debería suponer un beneficio adicional en aquellos pacientes dislipidémicos con hiperuricemia.

Se ha demostrado que el fenofibrato posee un efecto antiagregante plaquetario en animales y en un estudio clínico, que mostró una reducción de la agregación plaquetaria inducida por ADP, ácido araquidónico y epinefrina.

Existen pruebas de que el tratamiento con fibratos puede reducir los episodios de cardiopatía coronaria, pero no se ha demostrado que disminuyan la mortalidad por todas las causas en la prevención primaria o secundaria de las enfermedades cardiovasculares.

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 hipercolesterolémicos, 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.

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.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con rosuvastatina/fenofibrato en todos los subgrupos de la población pediátrica con colesterol elevado y triglicéridos elevados. No se recomienda el uso de rosuvastatina/fenofibrato en la población pediátrica menor de 18 años (ver sección 4.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Terapia combinada de rosuvastatina/fenofibrato

Se demostró la bioequivalencia entre la combinación de dosis fija de rosuvastatina/fenofibrato 20 mg/145 mg comprimidos recubiertos con película y la dosificación concomitante rosuvastatina y fenofibrato en comprimidos recubiertos con película por separado, en condiciones de ayuno.

Rosuvastatina

Absorción

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

Distribución

La rosuvastatina es ampliamente absorbida por el hígado, que es el principal lugar de síntesis del colesterol y de eliminación del LDL-C. El volumen de distribución de la rosuvastatina es de aproximadamente 134 L. Aproximadamente el 90% de la rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

Biotransformación

La rosuvastatina experimenta un metabolismo limitado (aproximadamente el 10%). Los estudios de metabolismo in vitro con hepatocitos humanos indican que la rosuvastatina es un sustrato pobre para el metabolismo basado en el citocromo P450. CYP2C9 fue la principal isoenzima implicada, con 2C19, 3A4 y 2D6 implicadas en menor medida. Los principales metabolitos identificados son el metabolito N-desmetil y el metabolito lactona. El metabolito N-desmetil es aproximadamente un 50% menos activo que la rosuvastatina, mientras que la forma lactona se considera clínicamente inactiva. La rosuvastatina supone más del 90% de la actividad de la HMG-Co A reductasa circulante.

Eliminación

Aproximadamente el 90% de la dosis de rosuvastatina se excreta sin cambios en las heces (compuesto de sustancia activa absorbida y no absorbida) y la parte restante se excreta en la orina.

Aproximadamente el 5% se excreta sin cambios en la orina. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La semivida de eliminación no aumenta a dosis más altas. La media geométrica de aclaramiento plasmático es de aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,7%).

Al igual que ocurre con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la captación hepática de la rosuvastatina implica al transportador de membrana OATP-C. Este transportador es importante en la eliminación hepática de la rosuvastatina.

Linealidad

La exposición sistémica de la rosuvastatina aumenta en proporción a la dosis. No hay cambios en los parámetros farmacocinéticos tras dosis diarias múltiples.

Poblaciones especiales

Edad y sexo: No se observaron efectos clínicamente relevantes de la edad o el sexo sobre la farmacocinética de la rosuvastatina en adultos. La exposición en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigota parece ser similar o inferior a la de los pacientes adultos con dislipidemia.

Raza: Los estudios farmacocinéticos muestran una elevación de aproximadamente 2 veces en la mediana del AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ en sujetos asiáticos (japoneses, chinos, filipinos, vietnamitas y coreanos) en comparación con los caucásicos; los asiático-indígenas muestran una elevación de aproximadamente 1,3 veces en la mediana del AUC y la $C_{m\acute{a}x}$. Un análisis farmacocinético poblacional no reveló diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética entre los grupos caucásico y negro.

Insuficiencia renal: En un estudio en sujetos con diversos grados de insuficiencia renal, la insuficiencia renal de leve a moderada no influyó en la concentración plasmática de rosuvastatina o del metabolito N-desmetil. Los sujetos con insuficiencia renal grave ($CrCl < 30$ ml/min) presentaron un aumento de 3 veces en la concentración plasmática y de 9 veces en la concentración del metabolito N-desmetilo en comparación con los voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina en estado estacionario en sujetos sometidos a hemodiálisis fueron un 50% superiores a las de los voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática: En un estudio con sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática no hubo evidencia de una mayor exposición a la rosuvastatina en sujetos con puntuaciones Child-Pugh de 7 o inferiores. Sin embargo, dos sujetos con puntuaciones Child-Pugh de 8 y 9 mostraron un aumento de la exposición sistémica de al menos 2 veces en comparación con los sujetos con puntuaciones Child-Pugh más bajas. No existe experiencia en sujetos con puntuaciones de Child-Pugh superiores a 9.

Polimorfismos genéticos: La disposición de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida la rosuvastatina, implica las proteínas transportadoras OATP1B1 y BCRP. En pacientes con polimorfismos genéticos SLCO1B1 (OATP1B1) y/o ABCG2 (BCRP) existe un riesgo de mayor exposición a la rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLCO1B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA se asocian a una mayor exposición a la rosuvastatina (AUC) en comparación con los genotipos SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Esta genotipificación específica no está establecida en la práctica clínica, pero para los pacientes que se sabe que presentan estos tipos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria más baja de rosuvastatina/fenofibrato.

Fenofibrato

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de fenofibrato se producen entre 2 y 4 horas después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas son estables durante el tratamiento continuo en un mismo individuo.

La concentración plasmática máxima y la exposición global de esta formulación son independientes de la ingesta de alimentos.

Distribución

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

Biotransformación

Tras la administración oral, el fenofibrato es hidrolizado rápidamente por las esterasas al metabolito activo ácido fenofíbrico. No se detecta fenofibrato inalterado en el plasma. El fenofibrato no es un sustrato del CYP 3A4. No interviene en el metabolismo microsómico hepático.

Eliminación

El fármaco se excreta principalmente por la orina. Prácticamente todo el fármaco se elimina en 6 días. El fenofibrato se excreta principalmente en forma de ácido fenofíbrico y su conjugado glucurónico. En los pacientes de edad avanzada, el aclaramiento plasmático total aparente del ácido fenofíbrico no se modifica.

Los estudios farmacocinéticos tras la administración de una dosis única y el tratamiento continuo han demostrado que el fármaco no se acumula. El ácido fenofíbrico no se elimina por hemodiálisis.

La vida media de eliminación plasmática del ácido fenofíbrico es de aproximadamente 20 horas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios preclínicos con la combinación de dosis fija rosuvastatina/fenofibrato.

Rosuvastatina

Los datos no clínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos basándose en estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. No se han evaluado pruebas específicas de efectos sobre el hERG. Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica fueron las siguientes: En estudios de toxicidad a dosis repetidas se observaron cambios histopatológicos hepáticos probablemente debidos a la acción farmacológica de la rosuvastatina en ratón, rata y, en menor grado, con efectos en la vesícula biliar 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, observándose una reducción del tamaño de las camadas, del peso de las camadas y de la supervivencia de las crías a dosis tóxicas para la madre, cuando las exposiciones sistémicas eran varias veces superiores al nivel de exposición terapéutica.

Fenofibrato

En un estudio no clínico oral de tres meses de duración en ratas con ácido fenofíbrico, el metabolito activo del fenofibrato, se observó toxicidad para los músculos esqueléticos (en particular los ricos en fenofibras oxidativas lentas de tipo I) y degeneración cardíaca, anemia y disminución del peso corporal.

No se observó toxicidad esquelética en dosis de hasta 30 mg/kg (aproximadamente 17 veces la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD)). No se observaron signos de cardiotoxicidad a una exposición aproximadamente 3 veces superior a la exposición a la MRHD.

Se produjeron úlceras y erosiones reversibles en el tracto gastrointestinal en perros tratados durante 3 meses. No se observaron lesiones gastrointestinales en ese estudio a una exposición aproximadamente 5 veces superior a la exposición en el MRHD.

Los estudios sobre la mutagenicidad del fenofibrato han sido negativos.

En ratas y ratones, se han encontrado tumores hepáticos en estudios de carcinogenicidad, atribuibles a la proliferación de peroxisomas. Estos cambios son específicos de los roedores y no se han observado en otras especies a niveles de dosis comparables. Esto no tiene relevancia para el uso terapéutico en el hombre.

Los estudios en ratones, ratas y conejos no revelaron ningún efecto teratogénico. Se observaron efectos embriotóxicos a dosis en el rango de toxicidad materna. Se observó prolongación del periodo de gestación y dificultades durante el parto a dosis elevadas.

Se observó hipospermia reversible y vacuolización testicular e inmadurez de los ovarios en un estudio de toxicidad a dosis repetidas con ácido fenofíbrico en perros jóvenes. 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

Rosuvastatina-núcleo

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale 5 mg/145 mg comprimidos recubiertos con película

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale 20 mg/145 mg comprimidos recubiertos con película

Celulosa microcristalina

Lactosa monohidrato

Óxido de magnesio ligero

Crospovidona tipo A

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Óxido de hierro amarillo

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale 10 mg/145 mg comprimidos recubiertos con película

Celulosa microcristalina

Lactosa monohidrato

Óxido de magnesio ligero

Crospovidona tipo A

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Óxido de hierro rojo

Fenofibrato-núcleo

Hipromelosa

Sacarosa

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Laurilsulfato sódico

Crospovidona tipo A

Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale 5 mg/145 mg comprimidos recubiertos con película

Alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado)

Talco

Dióxido de titanio

Monocaprilcaprato de glicerol

Laurilsulfato sódico

Óxido de hierro amarillo

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale 10 mg/145 mg comprimidos recubiertos con película

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale 20 mg/145 mg comprimidos recubiertos con película

Alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado)

Talco

Dióxido de titanio
Monocaprilocaprato de glicerol
Laurilsulfato sódico
Óxido de hierro amarillo
Óxido de hierro rojo

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster: poliamida/aluminio/PVC - blíster de aluminio

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale 5 mg/145 mg comprimidos recubiertos con película

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale 10 mg/145 mg comprimidos recubiertos con película

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale 20 mg/145 mg comprimidos recubiertos con película

Envases 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

Vale Pharmaceuticals Limited
3 Anglesea Street, Clonmel
Co. Tipperary E91 D6C5
Ireland

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale 5 mg/145mg comprimidos recubiertos con película. 91.137

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale 10 mg/145mg comprimidos recubiertos con película. 91.135

Rosuvastatina/Fenofibrato Vale 20 mg/145mg comprimidos recubiertos con película. 91.136

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

Fecha de la primera autorización: Abril 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2026

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