

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alrofen 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película.

Alrofen 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 160 mg de fenofibrato.

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) y 160 mg de fenofibrato.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 164,54 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

10 mg/160 mg: comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película, con forma ovalada y amarillos (aproximadamente 17,2 mm × 8,7 mm), grabados con "F1" en una cara y lisos por la otra cara.

20 mg/160 mg: comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película, con forma ovalada y amarillos (aproximadamente 19,2 mm × 9,5 mm), grabados con "F2" en una cara y lisos por la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Alrofen está indicado como complemento a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos (p. ej., ejercicio o reducción de peso) para el tratamiento de la dislipidemia mixta como terapia sustitutiva en pacientes adultos con riesgo cardiovascular alto controlados adecuadamente con los fármacos individuales administrados de forma concomitante al mismo nivel de dosis que la combinación a dosis fija, pero como medicamentos independientes.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

El paciente debe estar siguiendo una dieta de reducción de lípidos adecuada y deberá continuar con esta dieta durante el tratamiento con Alrofen.

La dosis diaria recomendada es un único comprimido recubierto con película de la potencia indicada, con alimento.

Alrofen no es adecuado para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si es necesario, se deben realizar solo con los componentes en monoterapia y, tras establecer las dosis apropiadas, será posible cambiar a la combinación a dosis fija de la potencia adecuada.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la combinación de rosuvastatina + fenofibrato en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.4, 4.5, 5.1 y 5.2; no obstante no se puede hacer una recomendación posológica.

Población de edad avanzada

Se recomienda una dosis inicial de 5 mg de rosuvastatina en pacientes de > 70 años. La combinación a dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si es necesario, se deben realizar solo con los componentes en monoterapia y después de establecer las dosis apropiadas, es posible cambiar a la combinación a dosis fija de la potencia adecuada.

Insuficiencia renal

La combinación a dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial. El uso de Alrofen a cualquier dosis está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Alrofen no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no se recomienda en esta población. La combinación a dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial. Alrofen está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección 4.3).

Origen étnico

Se ha observado una mayor exposición sistémica a rosuvastatina en personas asiáticas (ver las secciones 4.4 y 5.2). La dosis inicial recomendada es de 5 mg para pacientes con ascendencia asiática. La combinación a dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial. Se deben utilizar los componentes en monoterapia para iniciar el tratamiento o modificar la dosis.

Polimorfismos genéticos

Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos llevan a un aumento de la exposición a rosuvastatina (ver sección 5.2). En el caso de pacientes que se sabe tienen estos tipos específicos de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria más baja de Alrofen. La combinación a dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial. Se deben utilizar los componentes en monoterapia para iniciar el tratamiento o modificar la dosis.

Dosis en pacientes con factores predisponentes a miopatía

La dosis inicial recomendada es de 5 mg/160 mg en pacientes con factores predisponentes a miopatía (ver sección 4.4). La combinación a dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial. Se deben utilizar los componentes en monoterapia para iniciar el tratamiento o modificar la dosis.

Tratamientos concomitantes

Rosuvastatina es sustrato de varias proteínas transportadoras (p. ej., OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluido rhabdomiolisis) es mayor cuando rosuvastatina se administra de forma concomitante con determinados medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina, ticagrelor y determinados inhibidores de la proteasa que incluyen combinaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir; ver las secciones 4.4 y 4.5).

Siempre que sea posible, se deben considerar medicamentos alternativos y, si es necesario, considerar la interrupción temporal del tratamiento con Alrofen. En situaciones en las que la administración

concomitante de estos medicamentos con Alrofen sea inevitable, se debe considerar cuidadosamente el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante y los ajustes de la dosis de Alrofen (ver sección 4.5).

Forma de administración

Vía oral.

Alrofen deberá tomarse una vez al día a la misma hora durante una comida con un poco de agua.

4.3 Contraindicaciones

Alrofen está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad a los principios activos (rosuvastatina, fenofibrato) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- en pacientes con fotoalergia o reacción fototóxica conocidas durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno;
- en pacientes con enfermedad hepática activa, incluidas cirrosis biliar y elevaciones persistentes e inexplicables de los niveles de transaminasas séricas que excedan 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) (ver sección 4.4);
- en pacientes con enfermedad de la vesícula biliar;
- en pacientes con pancreatitis crónica o aguda a excepción de pancreatitis aguda debida a hipertrigliceridemia grave;
- durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados (ver sección 4.6);
- en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) (ver sección 5.2);
- en pacientes con antecedentes personales de miopatía y/o rabdomiolisis tras el tratamiento con estatinas y/o fibratos o elevación de los niveles de creatinfosfoquinasa confirmada por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) con un tratamiento previo con estatinas (ver sección 4.4);
- en pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con ciclosporina (ver sección 4.5);
- en pacientes que estén recibiendo de forma concomitante tratamiento de combinación con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5).

(Ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos renales

Alrofen está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min), y debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve cuya tasa de filtración glomerular estimada esté entre 60 y 89 ml/min/1,73 m² (ver sección 4.2).

Se ha observado proteinuria, detectada mediante una prueba con tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con las dosis más altas de rosuvastatina, en particular 40 mg, que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. No se ha demostrado que la proteinuria sea un factor pronóstico de enfermedad renal aguda o progresiva (ver sección 4.8). La incidencia notificada de acontecimientos renales graves durante su uso poscomercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

Se han notificado elevaciones reversibles en los niveles séricos de creatinina en pacientes que recibieron monoterapia con fenofibrato o administrado conjuntamente con estatinas. En general, las elevaciones en los niveles de creatinina en suero eran estables sin indicios de aumentos continuados con un tratamiento prolongado y tendían a volver a los valores iniciales tras la interrupción del tratamiento. Durante los ensayos clínicos, el 10 % de los pacientes presentaba un aumento de los niveles de creatinina con respecto al valor inicial por encima de 30 µmol/l tras la administración conjunta de fenofibrato y simvastatina frente al 4,4 % con el tratamiento en monoterapia con estatinas. El 0,3 % de los pacientes que recibieron administración concomitante presentaban aumentos clínicamente significativos en los niveles de creatinina

hasta valores $> 200 \mu\text{mol/l}$.

El tratamiento deberá interrumpirse cuando el nivel de creatinina sea un 50 % superior al límite superior de la normalidad. Se recomienda medir los niveles de creatinina durante los 3 primeros meses posteriores al inicio del tratamiento y de forma periódica a partir de entonces.

Efectos sobre músculo esquelético

Se han notificado efectos sobre músculo esquelético, por ejemplo, mialgia, miopatía y, en raras ocasiones, rhabdomiolisis en pacientes tratados con rosuvastatina con todas las dosis y, en particular, con dosis $> 20 \text{ mg}$ y en pacientes tratados con fenofibrato.

Si se sospecha de miopatía debido a síntomas musculares o esta se confirma debido a niveles de creatinina quinasa (CK) > 5 veces el LSN, el paciente deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento concomitante con fenofibrato, cualquier estatina y cualquiera de estos fármacos que se sabe se asocian con un aumento del riesgo de rhabdomiolisis. Se debe advertir a todos los pacientes que inicien el tratamiento del riesgo de miopatía e indicarles que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, dolor a la palpación o debilidad (ver sección 4.8).

El riesgo de toxicidad muscular puede aumentar si se administra fenofibrato con otro fibrato o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, especialmente en caso de enfermedad muscular preexistente.

Se han notificado casos muy raros de rhabdomiolisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No puede excluirse una interacción farmacodinámica y se deben administrar con precaución con su uso en combinación.

Medición de la creatina quinasa

No se deben medir los niveles de creatina quinasa (CK) tras un ejercicio extenuante o en presencia de una causa alternativa razonable de aumento de la CK, ya que podría confundir la interpretación de los resultados. Si los niveles de CK están significativamente elevados al inicio del tratamiento (> 5 veces el LSN) deberá realizarse una prueba de confirmación antes de 5-7 días. Si la repetición de la prueba permite confirmar un nivel inicial de CK > 5 veces el LSN no debe iniciarse el tratamiento.

Antes del tratamiento

Alrofen debe prescribirse con precaución en pacientes que presenten factores predisponentes a miopatía/rhabdomiolisis. Entre estos factores se incluyen:

- insuficiencia renal
- hipotiroidismo
- antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- antecedentes de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- abuso del alcohol
- edad > 70 años
- hipoalbuminemia
- situaciones en las que puede producirse un aumento en los niveles plasmáticos (ver las secciones 4.2, 4.5 y 5.2)

En estos pacientes debe considerarse el riesgo del tratamiento en relación con el posible beneficio y se recomienda un seguimiento clínico. Si los niveles de CK están significativamente elevados al inicio del tratamiento (> 5 veces el LSN), no deberá iniciarse el tratamiento.

Durante el tratamiento

Se pedirá a los pacientes que comuniquen de inmediato si sienten dolor muscular, debilidad o calambres inexplicables, especialmente si van asociados a malestar o fiebre. En estos pacientes se deben determinar los niveles de CK. Se interrumpirá el tratamiento si los niveles de CK están notablemente elevados (> 5 veces el LSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan molestias diarias (incluso si los niveles de CK son ≤ 5 veces el LSN). Si los síntomas se resuelven y los niveles de CK vuelven a valores normales, entonces se considerará introducir de nuevo el tratamiento con rosuvastatina y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis más baja con una estrecha vigilancia. No está justificado un

control rutinario de los niveles de CK en pacientes asintomáticos.

Se han producido casos muy raros de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluida rosuvastatina. La MNIM se caracteriza a nivel clínico por debilidad muscular proximal y elevación de los niveles séricos de creatina quinasa, que persiste a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

En algunos casos, se ha notificado que las estatinas inducen miastenia grave o miastenia ocular *de novo* o su agravamiento (ver sección 4.8). Debe interrumpirse el tratamiento con Alrofen en caso de agravamiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administra de nuevo la misma estatina u otra diferente.

No hay evidencias procedentes de ensayos clínicos de aumento de los efectos sobre el músculo esquelético en el pequeño número de pacientes tratados con rosuvastatina y tratamiento concomitante. No obstante, se ha observado un aumento de la incidencia de miositis y miopatía en pacientes tratados con inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fíbrico como gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, azoles antifúngicos, inhibidores de proteasas y antibióticos macrólidos. Gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra de forma concomitante con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Alrofen y gemfibrozilo. El beneficio de alteraciones adicionales en los niveles lipídicos mediante el uso combinado de Alrofen con niacina deberá sopesarse cuidadosamente frente a los posibles riesgos de estas combinaciones.

Alrofen no debe utilizarse en ningún paciente con una afección aguda grave que sugiera miopatía o predisponga al desarrollo de insuficiencia renal derivada de rabdomiolisis (p. ej., sepsis, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, trastornos metabólicos, endocrinos y de electrolitos graves o crisis comiciales no controladas).

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas adversas graves con rosuvastatina entre la que se incluyen síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o incluso mortales. En el momento de la prescripción se debe informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y se les vigilará de cerca. Si aparecen signos y síntomas que sugieran la aparición de esta reacción, se debe suspender el tratamiento con Alrofen inmediatamente y considerar un tratamiento alternativo.

Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o DRESS debida al tratamiento con rosuvastatina, no se debe reiniciar el tratamiento del paciente con rosuvastatina en ningún momento.

Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o DRESS debida al tratamiento con rosuvastatina, no se debe reiniciar el tratamiento del paciente con rosuvastatina en ningún momento.

Efectos hepáticos

Se han notificado aumentos en los niveles de transaminasas en algunos pacientes tratados con rosuvastatina o fenofibrato. En la mayoría de los casos, estas elevaciones fueron transitorias, insignificantes y asintomáticas sin la necesidad de interrumpir el tratamiento. Al igual que ocurre con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, rosuvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consumen cantidades excesivas de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática.

Se recomienda la realización de pruebas de función hepática antes y a los 3 meses del inicio del tratamiento. A partir de entonces, deberán realizarse pruebas de función hepática de forma periódica. Debe interrumpirse el tratamiento con Alrofen o reducirse la dosis si los niveles séricos de transaminasas están por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad. Cuando se observen síntomas indicativos de hepatitis (p. ej., ictericia o prurito), y el diagnóstico se confirme mediante pruebas analíticas, deberá interrumpirse el tratamiento con Alrofen.

Pancreatitis

Se ha notificado pancreatitis en pacientes en tratamiento con fenofibrato (ver las secciones 4.3 y 4.8). Esta incidencia puede representar una falta de eficacia en los pacientes con hipertrigliceridemia grave, un efecto directo del fármaco, o un fenómeno secundario mediado por la formación de cálculos o barro en el conducto colédoco.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas y con fenofibrato, especialmente durante un tratamiento prolongado (ver sección 4.8). Los síntomas pueden ser 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, deberá suspenderse el tratamiento con Alrofen.

Diabetes mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas, como clase farmacológica, eleva la glucemia y, en algunos pacientes con alto riesgo de padecer diabetes en el futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia que requiere una atención formal para la diabetes. No obstante, este riesgo se ve compensado por la reducción del riesgo vascular con las estatinas y, por tanto, no debe ser motivo para interrumpir el tratamiento con las estatinas. Se realizará un seguimiento tanto clínico como bioquímico de los pacientes que presenten riesgo (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglicéridos en suero elevados e hipertensión) según las directrices nacionales.

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

Episodios tromboembólicos venosos

En el estudio FIELD, se notificó un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de embolia pulmonar (0,7 % en el grupo de placebo en comparación con el 1,1 % en el grupo de fenofibrato; $p = 0,022$) y un aumento no estadísticamente significativo de la trombosis venosa profunda (1,0 % para el placebo; 48/4 900 pacientes) frente al 1,4 % para fenofibrato (67/4 895); $p = 0,074$. El aumento del riesgo de episodios tromboticos venosos puede estar relacionado con el aumento del nivel de homocisteína, un factor de riesgo para la trombosis y otros factores no identificados. No está clara la importancia clínica de este hecho. Por lo tanto, se tomarán las debidas precauciones en pacientes con antecedentes de embolia pulmonar.

Causas secundarias de hiperlipidemia

Las causas secundarias de hiperlipidemia, como el tratamiento farmacológico (por ejemplo, con amiodarona, ciclosporina, estrógenos, progestinas, glucocorticoides, isotretinoína, diuréticos triazídicos) o diabetes mellitus de tipo 2 no controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemia, enfermedad hepática obstructiva o alcoholismo, deberán abordarse o tratarse adecuadamente antes de considerar el tratamiento con Alrofen y los pacientes deberán seguir una dieta estándar baja en colesterol y triglicéridos que se mantendrá durante el tratamiento.

Ciclosporina: Ver las secciones 4.3 y 4.5.

Anticoagulantes

Si se añade Alrofen al tratamiento con warfarina (otro anticoagulante cumarínico) o fluindiona, deberá realizarse un seguimiento adecuado del índice internacional normalizado (INR) (ver sección 4.5).

Ácido fusídico

Alrofen no debe administrarse de forma concomitante con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o en los 7 días posteriores a la suspensión del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, deberá suspenderse el tratamiento con estatinas durante todo el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluso algunos mortales) en pacientes que estaban recibiendo de forma concomitante ácido fusídico y estatinas (ver sección 4.5). Se aconsejará a los pacientes que consulten inmediatamente al médico si experimentan algún síntoma de debilidad muscular, dolor o dolor a la palpación. El tratamiento con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesario un tratamiento prolongado con ácido fusídico, por ejemplo, en caso de infecciones graves, la necesidad de administración concomitante de Alrofen y ácido fusídico se considerará solo en casos particulares y bajo estrecha supervisión médica.

Inhibidores de la proteasa

Se ha observado un aumento de la exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes que estaban recibiendo este medicamento de forma concomitante con diversos inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Deberá tenerse en cuenta tanto el beneficio de la reducción de lípidos debido al uso de Alrofen en pacientes con infección por VIH que estén recibiendo inhibidores de la proteasa como la posibilidad de un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina cuando se inicia el tratamiento con rosuvastatina y el aumento de la dosis en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. No se recomienda el uso concomitante con determinados inhibidores de la proteasa, a menos que se realice un ajuste de la dosis de Alrofen (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Origen étnico

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

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de la combinación de fenofibrato + rosuvastatina en niños menores de 18 años, por tanto, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

Intolerancia a la lactosa

Los pacientes con intolerancia hederitaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Contenido de sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Rosuvastatina

Efecto de los medicamentos administrados de forma concomitante sobre rosuvastatina

Inhibidores de proteínas transportadoras: Rosuvastatina es sustrato de determinadas proteínas transportadoras como el transportado de captación hepático OATP1B1 y el transportador de salida BCRP. La administración concomitante de Alrofen con medicamentos que son inhibidores de estas proteínas transportadores puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y un aumento del riesgo de miopatía (ver las secciones 4.2, 4.4 y la tabla 1 de 4.5).

Ciclosporina: Durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores del AUC de rosuvastatina fueron de media 7 veces más altos que los observados en voluntarios sanos (ver tabla 1). Alrofen está contraindicado en pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con ciclosporina (ver sección 4.3). La administración concomitante no afectaba 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 considerablemente la exposición a rosuvastatina (ver tabla 1). Por ejemplo, en un estudio de farmacocinética, la administración concomitante de 10 mg de rosuvastatina y un producto de combinación de dos inhibidores de la proteasa (300 mg de atazanavir/100 mg de ritonavir) en voluntarios sanos, se asoció a un aumento de aproximadamente tres y siete veces en el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$, respectivamente. Puede considerarse el uso concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa tras una cuidadosa evaluación de los ajustes de la dosis de rosuvastatina según el aumento esperado de la exposición a rosuvastatina (ver las secciones 4.2, 4.4 y la tabla 1 de 4.5).

La combinación no es adecuada para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si es necesario, se deben realizar solo con los componentes en monoterapia y después de establecer las dosis apropiadas, es posible cambiar a la combinación a dosis fija de la potencia adecuada.

Gemfibrozilo y otros fármacos hipolipemiantes: El uso concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo dio lugar a un aumento de 2 veces en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC (ver sección 4.4).

Basándose en los datos de estudios de interacción específicos no se prevén interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes con fenofibrato; no obstante, pueden producirse una interacción farmacodinámica.

Ezetimiba: El uso concomitante de 10 mg de rosuvastatina y 10 mg de ezetimiba daba lugar a un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos con hipercolesterolemia (tabla 1). No puede descartarse una interacción farmacodinámica en términos de efectos adversos entre Alrofen y ezetimiba (ver sección 4.4).

Antiácidos: La administración simultánea de rosuvastatina con una suspensión de antiácido que contenga hidróxido de aluminio y magnesio dio lugar a una disminución de la concentración plasmática de rosuvastatina de aproximadamente el 50 %. Este efecto se veía mitigado cuando el antiácido se administraba 2 horas después de rosuvastatina. No se ha estudiado la importancia clínica de esta interacción.

Eritromicina: El uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina dio lugar a un descenso del 20 % en el AUC y del 30 % en la $C_{m\acute{a}x}$ de rosuvastatina. Esta interacción puede estar provocada por el aumento de la motilidad intestinal causada por eritromicina.

Ticagrelor:

Ticagrelor inhibe el transportador BCRP, lo que provoca un aumento de 2,6 veces en el AUC de rosuvastatina, que puede dar lugar a un aumento del riesgo de miopatía. Deberán tenerse en cuenta los beneficios de la prevención de acontecimientos adversos cardiovasculares importantes debido al uso de rosuvastatina y a los riesgos del aumento de las concentraciones de rosuvastatina en plasma. En algunos casos, el uso concomitante de ticagrelor y rosuvastatina lleva a una disminución de la función renal, aumento del nivel de CPK y rabdomiolisis.

Enzimas del citocromo P450: Los resultados de los estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que rosuvastatina no es inhibidor ni inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, rosuvastatina es un mal sustrato para estas isoenzimas. Por lo tanto, no se prevén interacciones medicamentosas como resultado del metabolismo mediado por el citocromo P450. No se han observado interacciones relevantes desde un punto de vista clínico 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 la tabla 1): Cuando sea necesaria la administración concomitante de rosuvastatina con otros medicamentos que se sabe aumentan la exposición a rosuvastatina, deberá ajustarse su dosis. Debe empezarse con una dosis diaria de 5 mg de rosuvastatina si el aumento previsto de la exposición (AUC) es de aproximadamente 2 veces o más. La dosis diaria máxima de rosuvastatina debe ajustarse de modo que la exposición esperada a rosuvastatina probablemente no exceda la de una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos con los que interactúe, 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 una combinación de atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

Si se observa que el medicamento aumenta el AUC de rosuvastatina menos de 2 veces, no es necesario reducir la dosis inicial, pero se debe tener precaución si se aumenta la dosis de rosuvastatina por encima de 20 mg.

El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si es necesario, se deben realizar solo con los componentes en monoterapia y después de establecer las dosis apropiadas, es posible cambiar a la combinación a dosis fija de la potencia adecuada.

Tabla 1. Efecto de la administración concomitante de medicamentos sobre la exposición a rosuvastatina (AUC; por orden de disminución de la magnitud) a partir de ensayos clínicos publicados

Aumento de 2 veces o más del AUC de rosuvastatina		
Pauta posológica del fármaco con el que interacciona	Pauta posológica de rosuvastatina	Cambio en la AUC de rosuvastatina*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) una vez al día durante 15 días	10 mg, dosis única	↑ 7,4 veces
Ciclosporina 75 mg 2v/d a 200 mg 2v/d, 6 meses	10 mg 1v/d, 10 días	↑ 7,1 veces
Darolutamida 600 mg 2v/d, 5 días	5 mg, dosis única	↑ 5,2 veces
Regorafenib 160 mg 1v/d, 14 días	5 mg, dosis única	↑ 3,8 veces
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1v/d, 8 días	10 mg, dosis única	↑ 3,1 veces
Roxadustat 200 mg c2d	10 mg, dosis única	↑ 2,9 veces
Velpatasvir 100 mg 1v/d	10 mg, dosis única	↑ 2,7 veces
Momelotinib 200 mg 1v/d, 6 días	10 mg, dosis única	↑ 2,7 veces
Ticagrelor 90 mg 2v/d, 2 días	10 mg, dosis única	↑ 2,6 veces
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg 1v/d/dasabuvir 400 mg 2v/d, 14 días	5 mg, dosis única	↑ 2,6 veces
Teriflunomida, leflunomida	No disponible	↑ 2,5 veces
Vadadustat 600 mg 1v/d, 8 días	20 mg, dosis única	↑ 2,5 veces
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg 1v/d, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 2,3 veces
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1v/d, 7 días	5 mg 1v/d, 7 días	↑ 2,2 veces
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2v/d, 17 días	20 mg 1v/d, 7 días	↑ 2,1 veces
Capmatinib 400 mg 2v/d	10 mg, dosis única	↑ 2,1 veces
Clopidogrel, dosis de carga de 300 mg, seguido de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	↑ 2 veces
Fostamatinib 100 mg dos veces al día	20 mg, dosis única	↑ 2,0 veces
Tafamidis 61 mg 2v/d los días 1 y 2, seguido de 1v/d los días 3 a 9	10 mg,	↑ 2,0 veces

	dosis única	
Febuxostat 120 mg 1v/d	10 mg, dosis única	↑ 1,9 veces
Gemfibrozilo 600 mg 2v/d, 7 días	80 mg, dosis única	↑ 1,9 veces
Aumento de menos de 2 veces del AUC de rosuvastatina		
Pauta posológica del fármaco con el que interacciona	Pauta posológica de rosuvastatina	Cambio en la AUC de rosuvastatina *
Eltrombopag 75 mg 1v/d, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,6 veces
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2v/d, 7 días	10 mg 1v/d, 7 días	↑ 1,5 veces
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2v/d, 11 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces
Dronedarona 400 mg 2v/d	No disponible	↑ 1,4 veces
Itraconazol 200 mg 1v/d, 5 días	10 mg, dosis única	↑ 1,4 veces**
Ezetimiba 10 mg 1v/d, 14 días	10 mg 1v/d, 14 días	↑ 1,2 veces**
Disminución del AUC de rosuvastatina		
Pauta posológica del fármaco con el que interacciona	Pauta posológica de rosuvastatina	Cambio en la AUC de rosuvastatina *
Eritromicina 500 mg 4v/d, 7 días	80 mg, dosis única	↓ 20 %
Baicalina 50 mg 3v/d, 14 días	20 mg, dosis única	↓ 47 %

*Los datos expresados como x veces de cambio representan una relación simple entre la administración concomitante y rosuvastatina en monoterapia. Los datos expresados como porcentaje (%) de cambio representan la diferencia porcentual en relación con la rosuvastatina en monoterapia.

El aumento está indicado como "↑" y la disminución con "↓".

**Se han realizado varios estudios de interacciones con diferentes dosis de rosuvastatina; en la tabla se muestran las proporciones más significativas.

1v/d = una vez al día, 2v/d = dos veces al día, 3v/d = tres veces al día, 4v/d = cuatro veces al día;
AUC = área bajo la curva

Los siguientes medicamentos/combinaciones no tuvieron efectos clínicamente relevantes sobre la relación del AUC de rosuvastatina con la administración concomitante:

Administración de 0,3 mg de aleglitazar durante 7 días; administración de 67 mg de fenofibrato durante 7 días 3v/d; administración de 135 mg de sal de colina del ácido fenofibrato (liberación retardada) durante 10 días 1v/d; 200 mg de fluconazol durante 11 días 1v/d; administración de 700 mg de fosamprenavir/100 mg de ritonavir durante 8 días 2v/d; administración de 200 mg de ketoconazol durante 7 días 2v/d; administración de 450 mg de rifampina durante 7 días 1v/d; administración de 140 mg de silimarina durante 5 días 3v/d.

Efectos de rosuvastatina sobre los medicamentos administrados conjuntamente

Antagonista de la vitamina K: Al igual que ocurre con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o el ajuste al alza de la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p. ej., warfarina u otro anticoagulante cumarínico) puede dar lugar a un aumento del índice internacional normalizado (INR). La interrupción del tratamiento o el ajuste de la dosis a la baja de rosuvastatina pueden dar lugar a una disminución del INR. En estas situaciones, es conveniente realizar un seguimiento adecuado del INR.

Anticonceptivos orales/terapia de remplazo hormonal (TRH): El uso concomitante de rosuvastatina y anticonceptivos orales da lugar a un aumento en el AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26 % y el 34 %, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos en los niveles plasmáticos cuando se seleccionen la dosis de anticonceptivos orales. No hay disponible datos farmacocinéticos en sujetos en tratamiento concomitante con rosuvastatina y TRH y, por tanto, no puede excluirse un efecto similar. No obstante, la combinación se ha utilizado ampliamente en mujeres en ensayos clínicos y se toleraba bien.

Otros medicamentos:

Digoxina: Según los datos de estudios de interacción específicos no se prevén interacciones clínicamente relevantes con digoxina.

Ácido fusídico: No se han realizado estudios de interacción entre rosuvastatina y ácido fusídico. El riesgo de miopatía, incluida rhabdmiolisis, puede aumentar debido a la administración concomitante sistémica de ácido fusídico con estatinas. Aún no se conoce el mecanismo de esta interacción (si es farmacodinámico, farmacocinético o ambos). Se han notificado casos de rhabdmiolisis (incluidos algunos casos mortales) en pacientes que recibieron esta combinación.

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Fenofibrato

Efectos de fenofibrato sobre los medicamentos administrados de forma concomitante

Anticoagulantes orales: Fenofibrato potencia el efecto de los anticoagulantes orales y puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Se recomienda reducir un tercio la dosis de anticoagulante al inicio del tratamiento con Alrofen para, si es necesario, ajustarla más adelante de manera gradual de acuerdo con el seguimiento del índice internacional normalizado (INR).

Ciclosporina: Se han notificado algunos casos graves de alteración de la función renal reversible durante la administración concomitante de fenofibrato y ciclosporina. Por lo tanto, se debe vigilar estrechamente la función renal de estos pacientes y se detendrá el tratamiento con fenofibrato en caso de alteración grave de los parámetros analíticos.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa y otros fibratos:

Basándose en los datos de estudios de interacción específicos no se prevén interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre rosuvastatina y fenofibrato, no obstante, pueden producirse una interacción farmacodinámica. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, gemfibrozilo y otros fibratos aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con fenofibrato, probablemente debido a que pueden causar miopatía cuando se administran en monoterapia.

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 realizar un seguimiento del colesterol-HDL si se añade uno de estos componentes al otro e interrumpir cualquiera de los tratamientos si los niveles de colesterol-HDL son demasiado bajos.

Enzimas del citocromo P450: Estudios *in vitro* con microsomas de hígado humano indican que fenofibrato y ácido fenofibrato no son inhibidores de las isoformas CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 o CYP1A2 del citocromo (CYP) P450. Estos principios activos son inhibidores de CYP2C19 y CYP2A6, e inhibidores débiles o moderados de CYP2C9 a concentraciones terapéuticas.

Deberá vigilarse estrechamente a los pacientes a los que se administre conjuntamente fenofibrato y medicamentos metabolizados por CYP2C19, CYP2A6 y, especialmente, CYP2C9 con un estrecho índice terapéutico y, si es necesario, se recomienda ajustar la dosis de estos medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Alrofen está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (ver sección 4.3). Las mujeres en edad fértil deberán utilizar métodos anticonceptivos adecuados.

Embarazo

Rosuvastatina

Puesto que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el riesgo potencial de inhibición de la HMG-CoA reductasa supera las ventajas del tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales proporcionan evidencias limitadas sobre toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Si una paciente se queda embarazada durante el uso de este medicamento, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente.

Fenofibrato

No hay datos adecuados sobre el uso de fenofibrato en mujeres embarazadas. Se han observado efectos embriotóxicos con dosis en el rango que induce toxicidad materna (ver sección 5.3, Datos preclínicos sobre seguridad). Se desconoce el riesgo potencial para humanos. Los estudios en animales no han mostrado ningún efecto teratogénico.

Lactancia

Los datos limitados procedentes de informes publicados indican que rosuvastatina está presente en la leche materna humana. Se desconoce si fenofibrato y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Rosuvastatina y fenofibrato se excreta en la leche de las ratas. No se puede excluir el riesgo para lactantes. Por lo tanto, Alrofen está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

No hay datos clínicos sobre la fertilidad tras el uso de Alrofen. El tratamiento con rosuvastatina a las dosis más altas mostraba toxicidad testicular en monos y perros. Se han observado efectos reversibles sobre la fertilidad en animales tratados con fenofibrato (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No se han realizado estudios para determinar el efecto de rosuvastatina y/o fenofibrato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, al conducir o utilizar máquinas, deberá tenerse en cuenta que pueden producirse mareos durante el tratamiento.

4.8 Reacciones adversas

Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente se presentan los perfiles de reacciones adversas para rosuvastatina y fenofibrato según los datos de estudios clínicos y de la amplia experiencia poscomercialización. Al igual que ocurre con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas a medicamentos

tiende a depender de la dosis. Las reacciones adversas enumeradas se clasifican según la frecuencia y la clasificación por órganos y sistemas (SOC).

Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican según la siguiente convención: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas según los datos de estudios clínicos y de la amplia experiencia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia ² , hemoglobina disminuida ³ Recuento de leucocitos disminuido ³		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad ^{2,3} , incluido angioedema ²		
Trastornos endocrinos	Diabetes mellitus ^{1,2}				
Trastornos psiquiátricos					Depresión ²
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ^{2,7} , mareo ²			Polineuropatía ² , pérdida de memoria ²	Neuropatía periférica ² Alteraciones del sueño (incluidos insomnio y pesadillas) ² Miastenia grave ²
Trastornos oculares					Miastenia ocular ²
Trastornos vasculares		Tromboembolia (embolia pulmonar, trombosis venosa profunda) ⁴			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Tos ² , disnea ² Enfermedad pulmonar intersticial ⁴
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento ² , náuseas ^{2,3} , dolor abdominal ^{2,3} , diarrea ^{3,7} , flatulencia ³ , vómitos ³	Pancreatitis ^{5,7}			
Trastornos hepatobiliares	Transaminasas hepáticas elevadas ^{3,7}	Colelitiasis ³	patitis ^{3,7}	Ictericia ^{2,7}	Complicaciones de la colelitiasis

					(p. ej., colecistitis, colangitis, cólico biliar) ⁴
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hipersensibilidad cutánea (p. ej., prurito, exantema, urticaria) ^{2,3}	Alopecia, reacciones de fotosensibilidad ³		Reacción cutánea grave (p. ej., eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson ^{2,4} , reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ²
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia ^{2,7}	Trastornos musculares (p. ej., miositis ⁷ , espasmos musculares y debilidad) ³	Rabdomiolisis ^{2,4,7} , síndrome tipo lupus ² , rotura muscular ²	Artralgia ²	Trastornos tendinosos, en ocasiones complicados con rotura ² , miopatía necrotizante inmunomediada ²
Trastornos renales y urinarios				Hematuria ²	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Disfunción sexual ³		Ginecomastia ²	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia ²				Edema ² , fatiga ⁴
Exploraciones complementarias	Homocisteína en sangre elevada ⁶	Creatinina en sangre elevada ³	Urea en sangre elevada ³		

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

² Perfil de reacciones adversas de rosuvastatina según los datos de estudios clínicos y de la amplia experiencia poscomercialización.

³ Perfil de reacciones adversas de fenofibrato según los datos de estudios clínicos.

⁴ Perfil de reacciones adversas de fenofibrato según la amplia experiencia poscomercialización.

⁵ En el estudio FIELD, un ensayo aleatorizado y controlado con placebo realizado en 9 795 pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, se observó un aumento estadísticamente significativo en los casos de pancreatitis en los pacientes tratados con fenofibrato en comparación con los que recibieron placebo (0,8 % frente al 0,5 %; $p = 0,031$). En el

mismo estudio, se notificó un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de embolia pulmonar (0,7 % en el grupo de placebo en comparación con el 1,1 % en el grupo de fenofibrato; $p = 0,022$) y un aumento estadísticamente no significativo de la trombosis venosa profunda (1,0 % para el placebo [48/4 900 pacientes] frente al 1,4 % para fenofibrato [67/4 895 pacientes]; $p = 0,074$).

⁶ 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 este aumento era reversible tras la interrupción del tratamiento con fenofibrato. El aumento del riesgo de episodios trombóticos venosos puede estar relacionado con el aumento del nivel de homocisteína. No está clara la importancia clínica de este hecho.

⁷ Frecuencia de diarrea con forrosuvastatina = no conocida, frecuencia de pancreatitis con rosuvastatina = rara, frecuencia de transaminasas hepáticas elevadas con rosuvastatina = rara, frecuencia de hepatitis con rosuvastatina = muy rara, frecuencia de miopatía, incluida miositis, con rosuvastatina = rara, frecuencia de rabdomiolisis con fenofibrato = no conocida, frecuencia de cefalea con fenofibrato = no conocida, frecuencia de ictericia con fenofibrato = no conocida, frecuencia de mialgia con fenofibrato = no conocida.

Según los datos de estudios clínicos con la combinación de rosuvastatina y fenofibrato, los acontecimientos adversos notificados con mayor frecuencia son transaminasas hepáticas elevadas y trastornos gastrointestinales (náuseas y vómitos).

No puede descartarse una interacción farmacodinámica entre rosuvastatina y fenofibrato, en términos de efectos adversos (ver sección 4.5).

Efectos renales: Se ha observado proteinuria, detectada mediante una prueba con tira reactiva y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Se observaron cambios en las proteínas en orina que oscilaban de nada o trazas a ++ o más, en < 1 % de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg. Se observó un aumento menor en el cambio que oscilaba de nada o trazas a + con la dosis de 20 mg. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de manera espontánea con tratamiento continuado. La revisión de los datos de ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización hasta la fecha no ha permitido identificar una asociación causal entre la proteinuria y una enfermedad renal aguda y progresiva.

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

Efectos sobre músculo esquelético: Se han notificado efectos sobre músculo esquelético, por ejemplo, mialgia, miopatía (incluida miositis) y, en raras ocasiones, rabdomiolisis 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 en tratamiento con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados (> 5 veces el LSN), 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 los niveles de transaminasas en un pequeño número de pacientes en tratamiento con rosuvastatina; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

Los siguientes acontecimientos adversos se han notificado con algunas estatinas:

Disfunción sexual

Se han notificado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente durante un tratamiento prolongado (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: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis. En caso de sobredosis se debe tratar al paciente de manera sintomática e iniciar medidas de apoyo según se requiera. Deberá controlarse la función hepática y los niveles de CK. Es poco probable que la hemodiálisis resulte beneficiosa, ya que fenofibrato no puede eliminarse mediante esta técnica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes modificadores de lípidos, combinaciones de varios agentes modificadores de lípidos.

Código ATC: C10BA09

Rosuvastatina

Mecanismo de acción

Rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima que limita la velocidad de conversión de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El sitio principal de acción de rosuvastatina es el hígado, el órgano diana para la reducción de los niveles de colesterol. Rosuvastatina aumenta el número de receptores hepáticos de LDL sobre la superficie celular, lo que potencia la captación y el catabolismo de LDL e inhibe la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lo que a su vez reduce el número total de partículas de VLDL y LDL.

Efectos farmacodinámicos

Rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol LDL, colesterol total y triglicéridos y aumenta el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (colesterol de HDL). También reduce los niveles de apolipoproteína B (ApoB), C-no HDL, C-VLDL, TG-VLDL y aumenta los niveles de ApoA-I (ver tabla 3). Rosuvastatina también reduce los cocientes C-LDL/C-HDL, C total/C-HDL, C-no HDL/C-HDL y ApoB/ApoA-I.

Tabla 3. Respuesta a la dosis en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipos IIa y IIb) (cambio porcentual medio ajustado con respecto al valor inicial)

Dosis	N	C-LDL	C total	C-HDL	TG	C-no HDL	ApoB	ApoA-I
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

Se obtiene un efecto terapéutico dentro de la semana posterior al inicio del tratamiento y se alcanza el 90 % de la respuesta máxima en 2 semanas. La respuesta máxima normalmente se alcanza a las 4 semanas y se mantiene a partir de entonces.

Fenofibrato

Mecanismo de acción

Mediante la activación del receptor activado por proliferadores peroxisómicos de tipo alfa (PPAR α), el fenofibrato aumenta la lipólisis y la eliminación en el plasma de partículas aterogénicas ricas en

triglicéridos activando la lipoproteína lipasa y reduciendo la producción de apoproteína CIII. La activación de PPAR α también induce un aumento de la síntesis de apoproteínas AI y AIII.

Efectos farmacodinámicos

Los efectos indicados anteriormente de fenofibrato sobre las lipoproteínas conducen a la reducción de las fracciones de lipoproteínas 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 contienen apoproteínas AI y AII. El fenofibrato aumenta el aclaramiento de LDL y reduce los niveles de LDL pequeñas y densas, cuyos niveles aparecen elevados en el fenotipo de lipoproteínas aterogénicas, un trastorno frecuente en pacientes que presentan riesgo de cardiopatía coronaria.

Durante los ensayos clínicos con fenofibrato, el nivel de colesterol total se reducía entre el 20 y el 25 % y el de triglicéridos entre el 40 y el 55 %, mientras que el de colesterol- HDL aumentaba entre el 10 y el 30 %. En los pacientes con hipercolesterolemia, los niveles de colesterol-LDL se reducían entre el 20 y el 35 %.

El ensayo clínico sobre lípidos "Acción para el control del riesgo cardiovascular en la diabetes" (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*, ACCORD) fue un estudio aleatorizado y controlado con placebo realizado en 5 518 pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 tratados con fenofibrato además de simvastatina. El tratamiento de combinación con fenofibrato más simvastatina no mostraba ninguna diferencia significativa en comparación con simvastatina en monoterapia en el criterio de valoración principal compuesto de infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal y muerte por causas cardiovasculares (hazard ratio [HR]: 0,92; IC del 95 %: 0,79-1,08, $p = 0,32$; reducción del riesgo absoluto: 0,74 %). En el subgrupo de pacientes con dislipidemia especificado previamente, definido como aquellos pacientes pertenecientes al tercil inferior de C-HDL (≤ 34 mg/dl o 0,88 mmol/l) y al tercil superior de TG (≥ 204 mg/dl o 2,3 mmol/l) al inicio del estudio, el tratamiento con fenofibrato más simvastatina mostró una reducción relativa del 31 % en comparación con simvastatina en monoterapia para el criterio de valoración principal compuesto (hazard ratio [HR]: 0,69; IC del 95 %: 0,49-0,97; $p = 0,03$; reducción del riesgo absoluto: 4,95 %). En el análisis de otro subgrupo especificado previamente se identificó una interacción entre tratamiento y sexo estadísticamente significativa ($p = 0,01$) que indicaba un posible beneficio del tratamiento de combinación para los hombres ($p = 0,037$) con un riesgo potencialmente mayor en el criterio principal de valoración para las mujeres tratadas con el tratamiento de combinación en comparación con simvastatina en monoterapia ($p = 0,069$). Esto no se observó en el subgrupo de pacientes con dislipidemia mencionado anteriormente, aunque tampoco se observaron resultados claros de beneficio en las mujeres con dislipidemia tratadas con fenofibrato más simvastatina, por lo que no puede excluirse un posible efecto nocivo en este subgrupo.

El efecto uricosúrico de fenofibrato que inducía una reducción de los niveles de ácido úrico de aproximadamente el 25 % debería suponer un efecto beneficioso adicional en los pacientes con dislipidemia que también presentan hiperuricemia.

Combinación de rosuvastatina y fenofibrato

Eficacia clínica y seguridad

En un estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico y de 34 semanas de duración (6 semanas de cambios en la dieta y el estilo de vida y 24 semanas de tratamiento farmacológico seguidas de 4 semanas de seguimiento de la seguridad) se comparó el tratamiento de combinación de rosuvastatina 10 mg+fenofibrato 160 mg con de rosuvastatina 10 mg en monoterapia en 180 pacientes de alto riesgo con hiperlipidemia mixta. Tras 24 semanas de tratamiento, la combinación de rosuvastatina+fenofibrato en comparación con rosuvastatina en monoterapia tenía como resultado una reducción significativamente mayor de los niveles de TG (48,4 y 32,4 %, respectivamente, $p = 0,001$) y mayores elevaciones de los niveles de C-HDL (21,7 y 8,8 %, respectivamente, $p < 0,001$). Ambos tratamientos eran similares en cuanto a los cambios porcentuales en los niveles de colesterol total (CT), C-LDL y C-no HDL.

Los efectos de rosuvastatina y fenofibrato en monoterapia o en combinación en los pacientes con DMT2 con hiperlipidemia combinada se evaluaron en un estudio aleatorizado, con grupo paralelo, multinacional y multicéntrico dividido en 2 periodos. Se aleatorizó a 216 pacientes con niveles de CT ≥ 200 mg/dl (5,17 mmol/l) y TG ≥ 200 mg/dl (2,26 mmol/l) y < 800 mg/dl (9,04 mmol/l) a uno de los dos grupos de placebo, 5 mg de rosuvastatina o 10 mg de rosuvastatina durante 6 semanas (fase de doble ciego con dosis

fija).

Durante la fase posterior abierta de ajuste de la dosis de 18 semanas, un grupo de placebo recibió dosis de 10, 20 y 40 mg de rosuvastatina ajustadas (placebo/rosuvastatina, n = 51), otro grupo de placebo recibió 67 mg de fenofibrato ajustado una, dos o tres veces al día (placebo/fenofibrato, n = 49) y los pacientes que estaban recibiendo 5 o 10 mg de rosuvastatina recibieron fenofibrato ajustado según se ha indicado anteriormente (grupos de rosuvastatina 5 mg+fenofibrato, n = 60 y rosuvastatina 10 mg+fenofibrato, n = 53). Las dosis se aumentaban cada 6 semanas si los niveles de C-LDL seguían por encima de 50 mg/dl (> 1,3 mmol/l).

Los niveles de TG se redujeron el 40,9 % en el grupo de rosuvastatina 5 mg+fenofibrato y el 47,1 % en el grupo de rosuvastatina 10 mg+fenofibrato, siendo esta última reducción más significativa, en comparación con una reducción del 30,3 % de los TG en el grupo de placebo/rosuvastatina ($p = 0,001$).

La reducción del 46,7 % en los niveles de C-LDL en el grupo de placebo/rosuvastatina era significativamente mayor que la reducción del 34,1 % en el grupo de rosuvastatina 5 mg+fenofibrato ($p < 0,001$) aunque no ocurría lo mismo cuando se comparaba con la reducción del 42,2 % en el grupo de rosuvastatina 10 mg+fenofibrato ($p = 0,237$). No se observaron diferencias significativas entre el grupo de placebo/rosuvastatina y cualquiera de los grupos de rosuvastatina+fenofibrato en los niveles de CT, C-HDL o Apo B.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Alrofen en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento del colesterol elevado con triglicéridos elevados (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tratamiento de combinación de rosuvastatina y fenofibrato

Se demostró la bioequivalencia entre Alrofen 20 mg/160 mg y la administración simultánea de Crestor® 20 mg comprimidos recubiertos con película y Secalip supra® 160 mg comprimidos recubiertos con película, tras la administración de una única dosis a voluntarios sanos en condiciones posprandiales.

Según los datos de estudios de interacciones específicos no se prevén interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes de rosuvastatina con fenofibrato.

Rosuvastatina

Absorción: Las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se obtienen aproximadamente 5 horas después de su administración por vía oral. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 20 %.

Distribución: Rosuvastatina se absorbe principalmente en el hígado, que es el lugar principal para la síntesis del colesterol y el aclaramiento del C-LDL. El volumen de distribución de rosuvastatina es de aproximadamente 134 litros. Aproximadamente el 90 % de rosuvastatina se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

Metabolismo: Rosuvastatina sufre un metabolismo limitado (aproximadamente el 10 %). Los estudios de metabolismo *in vitro* utilizando hepatocitos humanos indican que rosuvastatina es un mal sustrato para el metabolismo mediado por el citocromo P450. La principal isoenzima implicada era CYP2C9, con una menor implicación de 2C19, 3A4 y 2D6. Los principales metabolitos identificados son el N-desmetilo y la lactona. El metabolito N-desmetilo es aproximadamente un 50 % menos activo que rosuvastatina, mientras que la forma lactona se considera clínicamente inactiva. Rosuvastatina es responsable de más del 90 % de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en circulación.

Excreción: Aproximadamente el 90 % de la dosis de rosuvastatina se excreta sin metabolizar en las heces (compuesto por el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en la orina. Aproximadamente el 5 % se excreta intacto en la orina. La semivida de eliminación en plasma es de aproximadamente 19 horas. Esta semivida de eliminación no aumenta a las dosis más altas. La media

geométrica del aclaramiento en plasma 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 rosuvastatina implica al transportador de membrana OATP-C. Este transportador es importante para la eliminación hepática de rosuvastatina.

Linealidad: La exposición sistémica de rosuvastatina aumenta de manera proporcional a la dosis. No se observan cambios en los parámetros farmacocinéticos tras la administración de múltiples dosis diarias.

Poblaciones especiales:

Edad y sexo: No se observó un efecto clínico relevante de la edad o el sexo sobre la farmacocinética de rosuvastatina en adultos. La exposición en niños y adolescentes con hipercolesterolemia heterocigótica familiar parece ser similar o inferior que la observada en pacientes adultos con dislipidemia (ver "Población pediátrica" más adelante).

Origen étnico: Los estudios farmacocinéticos mostraron una elevación de aproximadamente 2 veces en la mediana del AUC y la $C_{máx}$ en sujetos asiáticos (japoneses, chinos, filipinos, vietnamitas y coreanos) en comparación con los de raza blanca; los indios asiáticos mostraron una elevación de aproximadamente 1,3 veces en la mediana del AUC y la $C_{máx}$. En un análisis farmacocinético poblacional no se encontraron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética entre los grupos de raza blanca y de raza negra.

Insuficiencia renal: En un estudio en sujetos con distintos grados de insuficiencia renal, la insuficiencia renal leve a moderada no influía en la concentración plasmática de rosuvastatina o del metabolito N-desmetilo. Los sujetos con insuficiencia grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) presentaban un aumento de 3 veces en la concentración plasmática y de 9 veces en la concentración del metabolito N-desmetilo en comparación con voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de rosuvastatina en sujetos sometidos a hemodiálisis fueron aproximadamente el 50 % más altas en comparación con los voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática: En un estudio con sujetos que presentaban distintos grados de insuficiencia hepática no se observaron indicios de aumento de la exposición a rosuvastatina en sujetos con puntuaciones de Child-Pugh de 7 o menos. No obstante, dos sujetos con puntuaciones de Child-Pugh de 8 y 9 mostraron un aumento de la exposición sistémica de al menos 2 veces en comparación con sujetos con puntuaciones menores. No hay experiencia en sujetos con puntuaciones de Child-Pugh superiores a 9.

Polimorfismos genéticos: El destino de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida rosuvastatina, afecta a las proteínas transportadoras OATP1B1 y BCRP. En pacientes con los polimorfismos genéticos SLCO1B1 (OATP1B1) y/o ABCG2 (BCRP) existe el riesgo de un aumento de la exposición a rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLCO1B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA se asocian a una mayor exposición a rosuvastatina (AUC) en comparación con los genotipos SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. Este genotipado específico no se ha establecido en la práctica clínica, aunque se recomienda una dosis diaria más baja de rosuvastatina en aquellos pacientes que se sabe presentan estos tipos de polimorfismos.

Población pediátrica: En dos estudios farmacocinéticos con rosuvastatina (administrada en comprimidos) en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia heterocigótica familiar de 10 a 17 o 6 a 17 años (un total de 214 pacientes) se demostró que la exposición en pacientes pediátricos parece ser comparable o menor que la observada en pacientes adultos. La exposición a rosuvastatina era predecible en cuanto a la dosis y el tiempo durante un periodo de 2 años.

Fenofibrato

Absorción: Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) se observan aproximadamente entre 4 y 5 horas después de la administración por vía oral. Las concentraciones plasmáticas son estables durante el tratamiento continuo en cualquier individuo. La absorción de fenofibrato aumenta cuando se administra con alimentos.

Distribución: El ácido fenofibrato se une en una proporción muy elevada a la albúmina en plasma (más del 99 %).

Metabolismo: Tras su administración por vía oral, fenofibrato se hidroliza rápidamente por la acción de las esterasas en su metabolito activo, el ácido fenofíbrico. No puede detectarse fenofibrato intacto en el plasma. Fenofibrato no es sustrato de CYP 3A4 ni está implicado en el metabolismo microsomal hepático.

Excreción:

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

Estudios farmacocinéticos realizados tras la administración de una única dosis y del tratamiento continuo han demostrado que el fármaco no se acumula. El ácido fenofíbrico no se elimina mediante hemodiálisis. La semivida de eliminación plasmática del ácido fenofíbrico es de aproximadamente 20 horas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizados estudios preclínicos con la combinación de rosuvastatina/fenofibrato a dosis fijas.

Rosuvastatina

Los datos de estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. No se han evaluado pruebas específicas para determinar los efectos sobre el gen hERG.

Las reacciones adversas, no observadas en estudios clínicos pero sí en animales a niveles de exposición similares a los de la exposición clínica, fueron los siguientes: En estudios de toxicidad de dosis repetidas se observaron cambios histopatológicos en el hígado probablemente debidos a la acción farmacológica de rosuvastatina en ratones, ratas y, en menor medida, con efectos en la vesícula biliar en perros, pero no en monos. Además, se ha observado toxicidad testicular en monos y perros a las dosis más altas. La toxicidad reproductiva fue evidente en ratas, observándose reducción del tamaño y el peso de las camadas, así como de la supervivencia de las crías a dosis tóxicas para la madre, donde las exposiciones sistémicas fueron varias veces superiores al nivel de exposición terapéutica.

Fenofibrato

En un estudio preclínico de tres meses de duración realizado en ratas con ácido fenofíbrico, el metabolito activo de fenofibrato, se observaron toxicidad en músculo esquelético (especialmente en aquel rico en fibras musculares de tipo I oxidativas lentas), degeneración cardiaca, anemia y disminución del peso corporal. No se observó toxicidad esquelética a dosis de hasta 30 mg/kg (aproximadamente 17 veces superior a la exposición con la dosis máxima recomendada en humanos [DMRH]). Tampoco se observaron signos de cardiomiotoxicidad a una exposición de aproximadamente 3 veces la exposición con la DMRH. Se produjeron úlceras y erosiones gastrointestinales reversibles en perros tratados durante 3 meses. No se observaron lesiones gastrointestinales en este estudio a una exposición de aproximadamente 5 veces la exposición con la DMRH.

Los resultados de los estudios sobre mutagenicidad de fenofibrato fueron negativos.

En ratas y ratones, se encontraron tumores hepáticos a dosis altas, que se atribuyeron a la proliferación de peroxisomas. Estos cambios son específicos de pequeños roedores y no se han observado en otras especies de animales. Estos resultados no son relevantes para el uso terapéutico en humanos.

Los estudios en ratones, ratas y conejos no revelaron ningún efecto teratogénico. Se observaron efectos embriotóxicos con dosis en el intervalo que induce toxicidad materna. También se observó prolongación del periodo de gestación y dificultades durante el parto a dosis altas.

Se observó hipospermia reversible y vacuolización testicular, así como inmadurez de los ovarios en un estudio de toxicidad con dosis repetidas de ácido fenofíbrico en perros jóvenes. No obstante, 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

Capa de rosuvastatina

Almidón pregelatinizado
Celulosa microcristalina (E460)
Meglumina
Hidrogenofosfato de calcio dihidrato (E341)
Crospovidona (E1202)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Fumarato de estearilo y sodio

Capa de fenofibrato

Manitol (E421)
Lactosa monohidrato
Almidón pregelatinizado
Crospovidona (E1202)
Fumarato de estearilo y sodio
Óxido de hierro amarillo (E172)
Povidona (K-30) (E1201)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Laurilsulfato sódico (E487)

Recubrimiento con película

Hipromelosa (E463)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses (presentación de 10 mg/160 mg)
36 meses (presentación de 20 mg/160 mg)

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de OPA/Al/PVC Al en caja exterior

Envases de 30 y 90 comprimidos recubiertos con película.

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

Althera Laboratories Limited
D1 Swords Enterprise Park
Feltrim Road
Swords
Co. Dublin
K67 T868
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alrofen 10 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película: 91.218

Alrofen 20 mg/160 mg comprimidos recubiertos con película: 91.219

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

Fecha de la primera autorización: Mayo 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 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/>)