

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL **RUX F COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RUX F 160/5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
RUX F 160/10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
RUX F 160/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina (como sal cálcica)	5,0 mg
Fenofibrato	160,0 mg

Excipientes: De acuerdo a lo solicitado en el registro sanitario.

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina (como sal cálcica)	10,0 mg
Fenofibrato	160,0 mg

Excipientes: De acuerdo a lo solicitado en el registro sanitario.

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina (como sal cálcica)	20,0 mg
Fenofibrato	160,0 mg

Excipientes: De acuerdo a lo solicitado en el registro sanitario.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicación terapéutica

Terapia de sustitución como tratamiento coadyuvante a la dieta y el ejercicio en pacientes adultos con alto riesgo cardiovascular y dislipidemia mixta que estén adecuadamente controlados con rosuvastatina y fenofibrato, tomados como una combinación libre de dos monocomponentes en dosis terapéuticas equivalentes.

4.2 Posología y forma de administración

Antes de iniciar el tratamiento, se debe someter al paciente a una dieta estándar para reducir los niveles de colesterol que continuarán durante el tratamiento. La respuesta a la terapia se controlará determinando los valores de lípidos séricos. Si no se logra una respuesta adecuada después de varios meses de tratamiento, deben ser planeadas medidas terapéuticas complementarias o diferentes.

Posología

Adultos

La dosis debe individualizarse según el objetivo de la terapia y la respuesta del paciente, utilizando las directrices de consenso actuales.

Rux F no es adecuado para la terapia inicial. Se debe iniciar el tratamiento sólo con los monocomponentes y tras definir las dosis adecuadas, es posible una transición a una combinación de dosis fija con la dosis adecuada.

Rux F se puede administrar dentro del rango de dosificación de 160/5 mg a 160/20 mg. La dosis recomendada es un comprimido recubierto de cierta concentración por día, durante una comida.

Pacientes que actualmente toman fenofibrato 200 mg cápsulas o fenofibrato 145 mg (en combinación con rosuvastatina tomada como combinación libre) pueden cambiar a Rux F sin necesidad de ajustar la dosis.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia del fenofibrato en niños y adolescentes no ha sido establecida. Por lo tanto, este medicamento no debe utilizarse en niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis inicial de 160/5 mg (ver sección 4.4). No es necesario ningún ajuste adicional de dosis en relación con la edad, a menos que el paciente tenga la función renal disminuida con una tasa de filtración glomerular <60 ml/min por $1,73\text{ m}^2$ (ver Pacientes con insuficiencia renal).

Insuficiencia renal

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

Este medicamento no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal moderada, definido como TFGe <60 ml/min por $1,73\text{ m}^2$ (tasa de filtración glomerular estimada).

En pacientes con insuficiencia renal grave, definida como TFGe <30 ml/min por $1,73\text{ m}^2$, el uso de Rux F está contraindicado en cualquier dosis (ver secciones 4.3 y 5.2). Si, durante el seguimiento, la TFGe disminuye persistentemente a <30 ml/min por $1,73\text{ m}^2$, se debe suspender el tratamiento con Rux F.

Deterioro hepático

Debido a la falta de datos, no se recomienda el uso de Rux F en pacientes con deterioro hepático.

Se ha observado una mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes con ascendencia asiática (ver secciones 4.4 y 5.2). En pacientes de origen asiático, la dosis inicial recomendada es 160/5 mg.

Polimorfismos genéticos

Se sabe que tipos específicos de polimorfismos genéticos pueden causar exposición aumentada a rosuvastatina (ver sección 5.2). En pacientes con este tipo de polimorfismos, se recomienda una dosis diaria más baja de Rux F.

Uso en pacientes con factores predisponentes a la miopatía.

En pacientes con factores predisponentes a la miopatía, la dosis inicial recomendada es 160/5 mg (ver sección 4.4).

Modo de administración

Oral

Trague un comprimido entero durante una comida.

4.3 Contraindicaciones

Rux F está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad a principios activos (rosuvastatina, fenofibrato) o cualquiera de los excipientes mencionados previamente.
- En pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada < 30 ml/min/1,73 m²).
- En pacientes con enfermedad hepática activa, incluidos aumentos persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que exceda tres veces el límite superior normal (LSN) (ver sección 4.4), y con insuficiencia de la Función hepática (incluyendo cirrosis biliar y anomalías inexplicables de la función hepática y persistente).
- En pacientes con pancreatitis aguda o crónica, a excepción de la pancreatitis aguda debido a hipertrigliceridemia grave.
- En pacientes con miopatía.
- En pacientes que reciben una combinación concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5).
- En pacientes que reciben tratamiento concomitante con ciclosporina.
- Durante el embarazo y la lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados.
- En pacientes con colecistopatía conocida.
- En pacientes con reacciones fotoalérgicas o fototóxicas conocidas durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno.
- En pacientes con alergias al maní, al aceite de maní, a la lecitina de soja o productos relacionados debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Rux F debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve a moderado (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min).
- La seguridad y eficacia de rosuvastatina y fenofibrato en niños y adolescentes no han sido establecidos. Por lo tanto, este medicamento no debe utilizarse en niños y adolescentes.

Respecto a la rosuvastatina:

Efectos renales

Se observó proteinuria, detectada mediante pruebas con tiras reactivas y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con altas dosis de rosuvastatina, en la que fue transitoria o intermitente en la mayoría de los casos. La proteinuria no demostró ser indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva (ver sección 4.8).

Efectos musculoesqueléticos

Se han informado efectos sobre el músculo esquelético en pacientes tratados con rosuvastatina, por ejemplo, mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiolisis en todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg. La asociación de rosuvastatina derivados del ácido fibrico pueden aumentar el riesgo de miopatía. Casos muy raros de rabdomiólisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. No se puede

producir una interacción farmacodinámica (ver sección 4.5) y se requiere precaución cuando se utiliza de forma concomitante.

La rosuvastatina es un sustrato para varias proteínas de transporte (p. ej. OATP1B1 y BCRP). El riesgo de miopatía (incluida rabdomiólisis) es mayor cuando Rux F se administra concomitantemente con algunos medicamentos que aumentan la concentración plasmática de rosuvastatina, debido a interacciones con estas proteínas de transporte (p. ej., ciclosporina y ciertos inhibidores de proteasa, como sociaciones: ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir; ver sección 4.5). Siempre que sea posible, se debe considerar un tratamiento alternativo y si es necesario, considere suspender temporalmente el tratamiento con Rux F. En situaciones donde la administración concomitante de estos medicamentos con Rux F es inevitable, el beneficio y el riesgo del tratamiento concomitante, los ajustes de dosis de Rux F deben ser cuidadosamente considerados (ver sección 4.5).

Medición de creatina quinasa

Los niveles de creatina quinasa (CK) no deben medirse después del ejercicio intenso ni en presencia de una posible causa alternativa del aumento de creatina quinasa que puede influir en la interpretación de los resultados. Si los valores de CK iniciales son significativamente altos ($> 5 \times \text{LSN}$), la prueba debe realizarse nuevamente 5-7 días después para confirmar los resultados. Si la nueva prueba confirma los valores de CK en el valor inicial $> 5 \times \text{LSN}$, no se debe iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento

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

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Historial de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- Alcoholismo
- Edad > 70 años
- Situaciones en las que puede producirse un aumento de los niveles plasmáticos (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.2)

El riesgo del tratamiento debe sopesarse frente al posible beneficio y se recomienda seguimiento clínico. Si los valores iniciales de CK son significativamente altos ($> 5 \times \text{LSN}$), no se debe iniciar el tratamiento.

Durante el tratamiento

Se debe informar a los pacientes que deben notificar inmediatamente cualquier dolor, debilidad muscular, calambres inexplicables, especialmente cuando se asocian con malestar general o fiebre. En estos pacientes se deben medir los niveles de CK. Si los niveles de CK están marcadamente elevados ($> 5 \times \text{LSN}$) o si los síntomas musculares son graves y causan malestar diario (incluso si los niveles de CK son $\leq 5 \times \text{LSN}$), se debe suspender el tratamiento. Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK vuelven a la normalidad, el restablecimiento del tratamiento con rosuvastatina o un inhibidor de HMG-CoA reductasa alternativa en la dosis más baja y bajo estrecha vigilancia puede ser considerado. Monitoreo regular de los niveles de CK en pacientes asintomáticos. Se han notificado casos muy raros de miopatía

necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, incluyendo rosuvastatina. La MNIM se caracteriza clínicamente por debilidad de los músculos proximales y elevación de los niveles séricos de creatina quinasa, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas.

En los ensayos clínicos, no hubo evidencia de un aumento de los efectos musculoesqueléticos en pequeño número de pacientes tratados con rosuvastatina y terapia concomitante. Sin embargo, se ha observado una mayor incidencia de miositis y miopatía en pacientes que reciben otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con derivados del ácido fibríco, incluidos gemfibrozilo, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos azólicos, inhibidores de proteasa y antibióticos macrólidos. Gemfibrozilo aumenta el riesgo de miopatía cuando se administra concomitantemente con algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Por tanto, la combinación de rosuvastatina y gemfibrozilo no es recomendada. El beneficio de cambios adicionales en los niveles de lípidos de uso concomitante de rosuvastatina con otros fibratos o niacina debe ser cuidadosamente evaluado frente a los riesgos potenciales de tales combinaciones.

Rosuvastatina no se puede administrar concomitantemente con formulaciones de ácido fusídico o dentro de los 7 días posteriores a la interrupción de la terapia con ácido fusídico. En pacientes en los que se considere el uso de ácido fusídico sistémico esencial, el tratamiento con estatinas debe suspenderse durante el período de tratamiento con ácido fusídico. Casos de rabdomiólisis (incluidos algunas muertes) en pacientes que reciben ácido fusídico y estatinas en combinación (ver apartado 4.5). Se recomienda a los pacientes que busquen ayuda médica inmediatamente si sienten cualquier síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad. La terapia con estatinas se puede reintroducir siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales en las que es necesario el uso de ácido fusídico sistémico como por ejemplo, en el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración concomitante de rosuvastatina y ácido fusídico sólo debe considerarse caso por caso y bajo estricta supervisión médica.

Rosuvastatina no debe utilizarse en pacientes con afecciones agudas graves que sugieran miopatía o con predisposición al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (p. ej., sepsis, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, alteraciones metabólicas, endocrinas y electrolíticas graves o convulsiones no controladas).

Miastenia

En algunos casos, se ha informado que las estatinas inducen o empeoran la miastenia gravis o miastenia ocular preexistente (ver sección 4.8). Rux F debe ser suspendida si los síntomas empeoran. Se han reportado recurrencias cuando se (re)administraba la misma estatina o una estatina diferente.

Efectos sobre el hígado

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la rosuvastatina debe usarse con precaución en pacientes que beben cantidades excesivas de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática.

Se recomiendan pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y a los 3 meses después de iniciar el tratamiento con rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas excede el límite superior normal en 3 veces, el tratamiento con rosuvastatina debe ser suspendido o reducir la dosis.

En pacientes con hipercolesterolemia secundaria causada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe tratarse antes de comenzar el tratamiento con rosuvastatina.

Al igual que con otros fármacos hipolipemiantes, se observó aumento en transaminasas en algunos pacientes. En la mayoría de los casos, estos aumentos fueron transitorios, leves y asintomáticos. Sin embargo, se recomienda monitorear análisis sistemático de transaminasas cada 3 meses durante los primeros 12 meses de tratamiento y posteriormente periódicamente. Se debe prestar especial atención a los pacientes cuyos niveles de transaminasas aumentan, y se suspenderá el tratamiento si los niveles de transaminasas AST (SGOT) y ALT (SGPT) superan el valor límite superior del normal. Si aparecen síntomas que indiquen hepatitis (por ejemplo, ictericia, picazón), y el diagnóstico es confirmado mediante análisis de laboratorio, se debe suspender el tratamiento con fenofibrato.

Los estudios farmacocinéticos muestran una mayor exposición a la rosuvastatina en los pacientes asiáticos en comparación con pacientes caucásicos (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

Inhibidores de la proteasa

Se observó una mayor exposición sistémica a rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con rosuvastatina y varios inhibidores de la proteasa en combinación con ritonavir. Tanto el beneficio de la reducción de lípidos con el uso de rosuvastatina en pacientes con VIH que reciben inhibidores de la proteasa, como el posible aumento de concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al iniciar y aumentar su dosis en los pacientes tratados con inhibidores de la proteasa, debe ser considerado. La utilización concomitante con algunos inhibidores de la proteasa no se recomienda, a menos que la dosis de rosuvastatina sea ajustada (ver secciones 4.2 y 4.5).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos raros de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos de larga duración (ver sección 4.8). Los principales signos puede incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado de salud general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado la enfermedad pulmonar intersticial, se debe suspender el tratamiento con estatinas.

Diabetes mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase farmacológica pueden aumentar glucemia y en algunos pacientes, con alto riesgo de desarrollar diabetes en el futuro, puede inducir un nivel de hiperglucemia en el que el tratamiento convencional para la diabetes es adecuado. Sin embargo, este riesgo se ve compensado por la reducción del riesgo vascular de estatinas y por lo tanto no debe ser una condición para suspender el tratamiento con estatinas. Pacientes de riesgo (glucemia en ayunas entre 5,6 y 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/ m², triglicéridos altos, hipertensión) deben ser monitoreados clínicamente y bioquímicamente, de acuerdo con las directrices nacionales.

En el estudio JUPITER, la frecuencia general reportada de diabetes mellitus fue del 2,8% para rosuvastatina y 2,3% para placebo, especialmente en pacientes con un nivel de glucosa en sangre en ayunas entre 5,6 y 6,9 mmol/l.

Respecto al fenofibrato:

Efectos renales:

Se han informado aumentos reversibles en la creatinina sérica en pacientes sometidos a monoterapia con fenofibrato o con la administración concomitante de estatinas. En general, los aumentos de la creatinina sérica se mantuvieron estables a lo largo del tiempo, sin ningún signo de continuidad en terapias a largo plazo y con tendencia para volver a los valores iniciales después de suspender el tratamiento. Durante los ensayos médicos, el 10% de los pacientes tuvieron un aumento en la creatinina desde el inicio superior a 30 $\mu\text{mol/l}$ con administración concomitante de fenofibrato y simvastatina versus 4,4% con monoterapia con estatinas. 0,3% de los pacientes administrados tuvo concomitantemente aumentos clínicamente relevantes de la creatinina a valores $> 200 \mu\text{mol/l}$.

El tratamiento debe interrumpirse cuando el nivel de creatinina sea un 50% superior al límite superior normal. Se recomienda medir la creatinina durante los primeros 3 meses después de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces.

Causas secundarias de hiperlipidemia.

Antes de considerar el tratamiento con fenofibrato, el paciente debe recibir el tratamiento adecuado de hipercolesterolemia secundaria causada por diabetes mellitus tipo II no controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemia, enfermedad hepática obstructiva o alcoholismo. Puede observarse hipercolesterolemia secundaria relacionada con tratamientos farmacológicos con diuréticos, betabloqueantes, estrógenos, progestágenos, anticonceptivos orales combinados, inmunosupresores e inhibidores de la proteasa. En estos casos, es necesario determinar si la hiperlipidemia es primaria o secundaria (posibles niveles altos de lípidos pueden ser causados por estos medicamentos).

Pancreatitis

Se han observado casos de pancreatitis en pacientes tratados con fenofibrato (ver secciones 4.3 y 4.8). Este hecho puede ser el resultado de una falta de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia grave, un efecto directo del fármaco o un fenómeno secundario que implica la formación de cálculos biliares o sedimentos con obstrucción del conducto biliar común.

Músculo:

Se han notificado casos de toxicidad muscular, incluidos casos raros de rabdomiolisis, en pacientes que reciben fibratos y otros fármacos hipolipemiantes, con o sin compromiso renal. La incidencia de estas afecciones aumenta con la hipoalbuminemia y la insuficiencia renal previa.

El riesgo de desarrollar rabdomiólisis puede aumentar en pacientes con predisposición a miopatía y/o rabdomiólisis, incluidos aquellos mayores de 70 años, antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios, insuficiencia renal, hipotiroidismo y aquellos que beben grandes cantidades de alcohol. Se debe tener especial cuidado con estos pacientes y los posibles beneficios versus riesgos de la terapia con fenofibrato deben ser considerados cuidadosamente.

Se presumirá toxicidad muscular en pacientes con mialgia difusa, miositis, calambres, debilidad muscular, flaqueza muscular y/o elevaciones marcadas en CPK (más de 5 veces del valor normal). En estos casos, se suspenderá el tratamiento con fenofibrato.

El riesgo de toxicidad muscular puede aumentar cuando el medicamento se administra en combinación con otros fibratos o inhibidores de la HMG-CoA reductasa, especialmente en el caso de anomalías musculares previas. En consecuencia, la prescripción concomitante de fenofibrato con inhibidores de la HMG-CoA reductasa y otros fibratos deben reservarse para pacientes con dislipidemia asociada con riesgo cardiovascular alto, pero sin antecedentes de anomalías musculares y con control riguroso de la potencial toxicidad muscular de la presión arterial.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Pacientes con problemas hereditarios graves de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosagalactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos para evaluar el impacto potencial de las interacciones fármaco-fármaco en el perfil de seguridad de este medicamento. Sin embargo, las interacciones para rosuvastatina y fenofibrato se deben tener en cuenta.

Posibles interacciones relacionadas con la rosuvastatina:

Efectos de los medicamentos administrados concomitantemente sobre rosuvastatina

Inhibidores de proteínas de transporte

La rosuvastatina es un sustrato para ciertas proteínas de transporte, incluyendo el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de salida BCRP. La administración concomitante de rosuvastatina con inhibidores de estas proteínas puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina y riesgo de miopatía, por ejemplo, ciclosporina y ciertos inhibidores de la proteasa como combinaciones: ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir (ver secciones 4.4 y 4.5 Cuadro 1).

Ciclosporina

Durante el tratamiento concomitante con rosuvastatina y ciclosporina, los valores de AUC de rosuvastatina fueron en promedio 7 veces mayores en comparación con los observados en voluntarios sanos (ver Tabla 1). Rosuvastatina está contraindicada en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina (ver sección 4.3). La administración concomitante de rosuvastatina y ciclosporina no afectó 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 significativamente la exposición a la rosuvastatina (ver Tabla 1). Por ejemplo, en un estudio farmacocinético, la administración concomitante de rosuvastatina 10 mg y un fármaco compuesto por una combinación de dos proteasa (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg) en sujetos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente tres y siete veces en el AUC y la C_{max}, respectivamente. El uso

concomitante de rosuvastatina y algunas combinaciones de inhibidores de la proteasa puede considerarse después de un análisis cuidadoso de los ajustes de dosis de rosuvastatina según el aumento esperado en la exposición a rosuvastatina (ver apartados 4.2, 4.4 y 4.5 Tabla 1).

Gemfibrozilo y otros fármacos hipolipemiantes

La administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la C_{max} y el AUC de rosuvastatina (ver sección 4.4).

Derivados del ácido fibríco, como gemfibrozilo y niacina (ácido nicotínico) en dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1 g/día) aumentan el riesgo de miopatía cuando es administrado concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente porque pueden causar miopatía cuando se administran solos.

Ezetimiba

El uso concomitante de 10 mg de rosuvastatina con 10 mg de ezetimiba produjo un aumento de 1,2 veces en el AUC de rosuvastatina en sujetos con hipercolesterolemia (Tabla 1). Sin embargo, no se puede excluir una interacción farmacodinámica, en términos de reacciones adversas, entre rosuvastatina y ezetimiba (ver sección 4.4).

Antiácidos

La administración concomitante de rosuvastatina con una suspensión de antiácido que contiene hidróxido de aluminio y magnesio produjo una disminución en aproximadamente el 50% de la concentración plasmática de rosuvastatina. Este efecto fue atenuado cuando el antiácido se administró 2 horas después de la administración de rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

Eritromicina

El uso concomitante de rosuvastatina y eritromicina resultó en una disminución de 20% en el AUC y una disminución del 30% en la C_{max} de rosuvastatina. Esta interacción puede ser provocado por el aumento de la motilidad intestinal causada por la eritromicina.

Enzimas del citocromo P450

Los resultados de estudios in vitro e in vivo muestran que la rosuvastatina no es ni un inhibidor ni inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, la rosuvastatina es un sustrato de baja afinidad de estas isoenzimas. Por lo tanto, no se esperan interacciones con fármacos cuyo metabolismo está mediado por el citocromo P450. No se encontraron interacciones clínicamente importantes entre rosuvastatina y fluconazol. (inhibidor de CYP2C9 y CYP3A4) o ketoconazol (inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4).

Interacciones que requieren ajustes de dosis de rosuvastatina (ver Tabla 1)

Cuando la administración concomitante de rosuvastatina con otros medicamentos conocidos por aumentar su exposición es necesaria, la dosis de rosuvastatina debe ser ajustado. Comience con una dosis de 5 mg de rosuvastatina una vez al día si el aumento esperado en la exposición (AUC) es aproximadamente el doble o más. La dosis diaria máxima de rosuvastatina se ajustará de modo que la exposición prevista a rosuvastatina no sea mayor que una dosis diaria de 40 mg de rosuvastatina tomada sin medicamentos que interactúen, por ejemplo, una dosis de 20 mg de rosuvastatina con gemfibrozilo (aumento de 1,9 veces)

y una dosis de 10 mg de rosuvastatina en asociación con atazanavir/ritonavir (aumento de 3,1 veces).

Tabla 1. Efectos de los medicamentos administrados concomitantemente sobre la exposición a rosuvastatina (AUC; en orden de magnitud descendente) de ensayos clínicos publicados.

AUC de rosuvastatina aumentó 2 veces o más		
Régimen de dosificación del fármaco con interacción.	Régimen posológico de rosuvastatina	Alteración en AUC de rosuvastatina*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg- 100 mg- 100 mg) + voxilaprevir (100 mg) OD, 15 días	100 mg, dosis única	7,4 veces ↑
Ciclosporina, 75 mg BID a 200 mg BID, 6 meses	10 mg una vez por día, 10 días	7,1 veces ↑
Darolutamida 600 mg BID, 5 días	5 mg, dosis única	5,2 veces ↑
Regorafenib 160 mg OD, 14 días	5 mg, dosis única	3,8 veces ↑
Atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg OD, 8 días	10 mg, dosis única	3,1 veces ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, dosis única	2,7 veces ↑
Ombitasvir 25 mg / paritaprevir 150 mg / ritonavir 100 mg OD / dasabuvir 400 mg BID, 14 días	5 mg, dosis única	2,6 veces ↑
Grazoprevir 200 mg / elbasvir 50mg OD, 11 días	10 mg, dosis única	2,3 veces ↑
Glecaprevir 400 mg / pibrentasvir 120 mg OD, 7 días	5 mg OD, 7 días	2,2 veces ↑
Lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg BID, 17 días	20 mg OD, 7 días	2,1 veces ↑
Clopidogrel 300 mg de carga, seguido de 75 mg a las 24 horas	20 mg, dosis única	2 veces ↑
Gemfibrozilo 600 mg BID, 7 días	80 mg, dosis única	1,9 veces ↑
AUC de rosuvastatina aumentó menos de 2 veces		
Régimen de dosificación del fármaco con interacción.	Régimen posológico de rosuvastatina	Alteración en AUC de rosuvastatina*
Eltrombopag 75 mg OD, 5 días	10 mg, dosis única	1,6 veces ↑
Darunavir 600 mg / ritonavir 100 mg BID, 7 días	10 mg OD, 7 días	1,5 veces ↑
Tipranavir 500 mg / ritonavir 200 mg BID, 11 días	10 mg, dosis única	1,4 veces ↑
Dronedarona 400 mg BID	No disponible	1,4 veces ↑
Itraconazol 200 mg OD, 5 días	10 mg, dosis única	1,4 veces ↑**
Ezetimiba 10 mg OD, 14 días	10 mg, OD, 14 días	1,2 veces ↑**

Reducción del AUC de rosuvastatina		
Régimen de dosificación del fármaco con interacción.	Régimen posológico de rosuvastatina	Alteración en AUC de rosuvastatina*
Eritromicina 500 mg QID, 7 días	80 mg, dosis única	20% ↓
Baicalina 50 mg TID, 14 días	20 mg, dosis única	47% ↓
<p>* Los datos proporcionados como un cambio x representan una proporción simple entre la administración concomitante y la monoterapia con rosuvastatina. Datos disponibles como cambio porcentual (%) representan la diferencia en porcentaje relativo a la monoterapia con rosuvastatina.</p> <p>Los aumentos se indican como "↑", las disminuciones como "↓".</p> <p>** Se llevaron a cabo varios estudios de interacción con diferentes dosis de rosuvastatina, La tabla muestra la proporción más significativa.</p> <p>AUC = área bajo la curva; OD = una vez al día; BID = dos veces al día; TID = tres veces al día; QID = cuatro veces al día</p>		

La administración concomitante de los siguientes medicamentos/combinaciones no tiene efecto clínicamente significativo sobre el AUC de rosuvastatina:

Aleglitazar 0,3 mg durante 7 días; Fenofibrato 67 mg, 7 días TID; Fluconazol 200 mg, 11 días OD; Fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg, 8 días BID; Cetoconazol 200 mg, 7 días BID; Rifampicina 450 mg, 7 días OD; Silimarina 140 mg, 5 días TID.

Efectos de la rosuvastatina sobre medicamentos administrados concomitantemente

Antagonistas de la vitamina K

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, iniciar el tratamiento o aumentar la dosis de rosuvastatina en pacientes tratados concomitantemente con antagonistas de la vitamina K (por ejemplo, warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) pueden conducir a un aumento de la Razón Internacional Normalizada (INR). La interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis de rosuvastatina pueden provocar una disminución del INR. En estos casos, se recomienda una monitorización adecuada del INR.

Anticonceptivos orales/terapia de reemplazo hormonal (TSH)

La administración concomitante de rosuvastatina y un anticonceptivo oral aumentó el AUC de etinilestradiol y norgestrel en un 26% y 34%, respectivamente. Debe tener en cuenta este aumento de los niveles plasmáticos a la hora de elegir la dosis de anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes que toman simultáneamente rosuvastatina y TSH, pero no se puede excluir un efecto similar.

Sin embargo, en estudios clínicos, esta asociación se ha utilizado ampliamente en mujeres y fue bien tolerado.

Otros medicamentos

Digoxina

Según los resultados de estudios de interacción específicos, no hay interacciones importantes con digoxina.

Ácido fusídico

No se han realizado estudios de interacción con rosuvastatina y ácido fusídico. El riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis, puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico y estatinas. El mecanismo de esta interacción (independientemente de que aún no se conoce si es farmacodinámica o farmacocinética, o ambas) no es conocido. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluidas algunas muertes) en pacientes que recibieron esta combinación.

Si es necesario el tratamiento sistémico con ácido fusídico, el tratamiento con rosuvastatina se debe suspender mientras dure el tratamiento.

Posibles interacciones relacionadas con el fenofibrato:

Anticoagulantes orales

El fenofibrato evidencia el efecto de los anticoagulantes orales y puede aumentar el riesgo de sangrado. Se recomienda reducir la dosis de estos anticoagulantes orales aproximadamente a un tercio al inicio del tratamiento con fenofibrato y luego se ajusta gradualmente, si es necesario, de acuerdo con monitorización del INR.

Ciclosporina

Se han observado algunos casos graves de insuficiencia renal, aunque reversible, durante el tratamiento concomitante con fenofibrato y ciclosporina. Por lo tanto, la función renal de estos pacientes debe ser monitorizada con especial atención y el tratamiento con fenofibrato se deberá suspender en caso de cambio grave en los parámetros biológicos.

Glitazonas

Casos de reducción paradójica reversible del colesterol HDL durante administración concomitante de fenofibrato y glitazonas. Por lo tanto, se recomienda monitorización del colesterol HDL si uno de estos tratamientos se suma al otro y suspender si el colesterol HDL es demasiado bajo.

Enzimas del citocromo P450

Los estudios in vitro con microsomas de hígado humano indican que el fenofibrato y el ácido fenofibrato no son inhibidores de las isoformas CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 o Citocromo CYP1A2 (CYP) P450. Son inhibidores de baja intensidad de CYP2C19 y CYP2A6 e inhibidores de CYP2C9 de baja a moderada en concentraciones terapéuticas.

Se debe monitorear estrechamente a los pacientes a quienes se les administra fenofibrato y medicamentos metabolizados por CYP2C19, CYP2A6 y sobre todo CYP2C9 con un índice terapéutico estrecho y, si es necesario, se recomienda un ajuste de la dosis de estos medicamentos.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Rux F en niños y adolescentes aún no se han establecido, por lo que no se recomienda su uso en este grupo de edad.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos reportados para rosuvastatina y fenofibrato como agentes individuales deben ser considerados.

Rosuvastatina

Rosuvastatina está contraindicada durante el embarazo (ver sección 4.3). Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados. Dado que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo fetal, el riesgo potencial de la inhibición de la HMG-CoA reductasa supera los beneficios de tratamiento durante el embarazo. Los estudios en animales han proporcionado evidencia limitada sobre toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). En caso de embarazo durante el tratamiento con este medicamento, se debe suspender el tratamiento inmediatamente.

Fenofibrato

No existen datos sobre el uso de fenofibrato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no revelaron efectos teratogénicos. Los efectos embriotóxicos aparecen en dosis de toxicidad materna (ver sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad).

Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

Teniendo en cuenta lo anterior, este medicamento está contraindicado durante el embarazo y en mujeres que puedan quedar embarazadas. En caso de embarazo, el medicamento debe ser interrumpido.

Amamantamiento

Los datos reportados para rosuvastatina y fenofibrato como agentes individuales deben ser considerados.

Rosuvastatina

Rosuvastatina está contraindicada durante la lactancia (ver sección 4.3). En el ratón, Rosuvastatina se excreta en la leche. No hay datos sobre la excreción en la leche humana.

Fenofibrato

El fenofibrato se excreta en la leche de ratas. Se desconoce si el fenofibrato y/o sus metabolitos se excretan en la leche humana. No se puede excluir la existencia de riesgo para el bebe.

Teniendo en cuenta lo anterior, este medicamento está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

Los datos reportados para rosuvastatina y fenofibrato como agentes individuales deben ser considerados.

Rosuvastatina

En estudios con animales, se observó toxicidad testicular en perros y monos (ver apartado 5.3). No hay efectos sobre la fertilidad en ratas.

Fenofibrato

Se observaron efectos reversibles sobre la fertilidad animal (ver sección 5.3). No existen datos clínicos sobre la fertilidad debido al uso de fenofibrato. Teniendo en cuenta lo anterior, este medicamento está contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos adecuados.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Para Rux F se aplican los efectos conocidos de los componentes individuales.

Rosuvastatina

No se han realizado estudios para determinar el efecto de la rosuvastatina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, en base a sus propiedades desde el punto de vista farmacodinámico, no es probable que la rosuvastatina afecte esta capacidad. Se debe considerar la posibilidad de mareos al conducir vehículos o utilizar máquinas durante el tratamiento.

Fenofibrato

Los efectos de fenofibrato sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas son nulos o despreciables.

Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten mareos durante el tratamiento con este medicamento.

4.8 Reacciones Adversas

Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina son generalmente de naturaleza leve y transitorio. En estudios clínicos controlados, menos del 4% de los pacientes tratados con Rosuvastatina abandonó los estudios debido a reacciones adversas.

Lista tabulada de reacciones adversas

Reacciones adversas notificadas en los RCM de formulaciones orales individuales de rosuvastatina y fenofibrato se enumeran a continuación, clasificados según su frecuencia y por clasificación de órganos y sistemas (SOC).

La frecuencia de posibles reacciones adversas se clasificó de acuerdo con la siguiente convención:

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muy raro ($< 1/10.000$); Desconocido (la frecuencia no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas basadas en información obtenida de estudios clínicos y experiencia post-comercialización

Clases de frecuencia Sistemas de órganos MedDRA	Efectos indeseables	Frecuencia	
		Rosuvastatina	Fenofibrato
Enfermedades de la	Trombocitopenia	Raros	--

sangre y sistema linfático	Concentración de hemoglobina disminuido, número de disminución de leucocitos	--	Raros
Enfermedades de la sistema inmune	Reacciones hipersensibles, incluyendo angioedema	Raros	Raros
Enfermedades Endocrinas	Diabetes mellitus	Frecuentes ¹	--
Perturbaciones del foro psiquiátrico	Depresión	Desconocido	--
Enfermedades del sistema nervioso	Cefaleas	Frecuentes	Poco frecuentes
	Mareo	Frecuentes	--
	Polineuropatía, pérdida de memoria	Muy raro	--
	Neuropatía periférica, trastornos del sueño (incluidos insomnio y pesadillas) Miastenia gravis	Desconocido	--
Condiciones oculares	Miastenia ocular	Desconocido	--
Vasculopatías	Tromboembolismo (tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda)	--	Poco frecuentes ²
Enfermedades respiratorias, torácicas y del mediastino	Tos, disnea	Desconocido	--
	Enfermedad pulmonar intersticial	--	Desconocido ³
Enfermedades gastrointestinales	Estreñimiento, náuseas, dolor abdominal	Frecuentes	--
	Pancreatitis	Raros	Poco frecuentes ²
	Diarrea	Desconocido	--
	Signos y síntomas gastrointestinal (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia)	--	Frecuentes
Condiciones hepatobiliares	Aumento de transaminasas (ver sección 4.4)	Raros	Frecuentes
	Ictericia	Muy raro	Desconocido
	Hepatitis	Muy raro	Raros
	Colelitiasis (ver sección 4.4)	--	Poco frecuentes

	Complicaciones de la colelitiasis. (por ejemplo, colecistitis, colangitis, cólico biliar)	--	Desconocido
Condiciones del tejido cutáneo y subcutáneo	Prurito, sarpullido, urticaria. (hipersensibilidad de la piel)	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Síndrome de Stevens-Johnson	Desconocido	Desconocido ³
	Alopecia, reacciones fotosensibilidad	--	Raros
	Reacciones cutáneas graves (por ejemplo: eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica)	--	Desconocido ³
Condiciones Musculoesqueléticas y de los tejidos conectivos	Mialgia	Frecuente	Poco frecuente
	Miopatía (incluyendo miositis, espasmos musculares y debilidad), tipo síndrome lupus, rotura muscular	Raros	Poco frecuente
	Rabdomiólisis	Raros	Desconocido
	Artralgia	Muy raro	--
	Anomalías de los tendones, a veces agravado por la ruptura. Miopatía necrotizante inmunomediada	Desconocido	--
Enfermedades renales y urinarias	Hematuria	Muy raro	--
Enfermedades de órganos genitales y mama	Ginecomastia	Muy raro	--
	Disfunción sexual	--	Poco frecuente
Perturbaciones generales	Astenia	Frecuente	--
	Edema	Desconocido	--
	Fatiga	--	Desconocido ³
Exámenes complementarios de diagnóstico	Nivel de homocisteína aumentado ⁴	--	Frecuente
	Aumento de la creatininemia	--	Poco frecuente
	Aumento de urea en sangre	--	Raros

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

² En el estudio FIELD, un ensayo aleatorizado y controlado con placebo de 9.795 pacientes con diabetes mellitus tipo II, se observó un aumento estadísticamente significativo de casos

de pancreatitis en pacientes tratados con fenofibrato en comparación con los pacientes tratados con placebo (0,8% versus 0,5%; $p = 0,031$). En el mismo estudio, se informó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de embolia pulmonar (0,7% en el grupo placebo versus 1,1% en el grupo fenofibrato; $p = 0,022$) y un aumento estadísticamente no significativo de las trombosis venosas profundas (placebo: 1,0% [48/4.900 pacientes] versus fenofibrato: 1,4% [67/4.895 pacientes]; $p=0,074$).

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

⁴ En el estudio FIELD, el aumento medio del nivel de homocisteína en pacientes tratados con fenofibrato fue de 6,5 $\mu\text{mol/l}$ y se revirtió después de suspender el tratamiento con fenofibrato. El mayor riesgo de eventos trombóticos venosos puede estar relacionado con el aumento del nivel de homocisteína. Su importancia clínica no está clara.

Rosuvastatina

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas de los medicamentos tienden a depender de la dosis.

Efectos renales

Se observó proteinuria, detectada mediante pruebas con tiras reactivas y principalmente de origen tubular, en pacientes tratados con rosuvastatina. Fueron cambios observados en la proteinuria desde ningún rastro hasta un resultado de ++ o más en <1% de los pacientes en algún momento durante el tratamiento con 10 y 20 mg y en aproximadamente el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. Con una dosis de 20 mg hubo un pequeño aumento en el cambio de ninguno o rastros a +. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece espontáneamente con el tratamiento continuo y no demostró ser indicativo de enfermedad renal aguda o progresiva.

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

Efectos musculoesqueléticos

Efectos musculoesqueléticos, por ejemplo mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y muy raramente, rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis de rosuvastatina y, especialmente, con dosis superiores a 20 mg. Se observó un aumento dosis dependiente en los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK están elevados ($>5 \times \text{LSN}$), se debe suspender el tratamiento (ver apartado 4.4).

Efectos hepáticos

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se observó un aumento dependiente de la dosis de las transaminasas de una pequeña cantidad de rosuvastatina; la mayoría de los casos fue leve, asintomática y transitoria.

Se han informado las siguientes reacciones adversas con algunas estatinas:

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

Población pediátrica

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

Fenofibrato

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Notificar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante, ya que permite un seguimiento continuo de la relación beneficio-riesgo del mismo. Se pide a los profesionales sanitarios que informen de cualquier sospecha de reacciones adversas.

4.9. Sobredosis

Los datos reportados para rosuvastatina y fenofibrato como agentes individuales deben ser considerados.

Rosuvastatina

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis de rosuvastatina. Si se produce una sobredosis, el paciente debe someterse a un tratamiento sintomático y medidas de apoyo instituidas según sea necesario. La función hepática y niveles de CK deben ser monitoreados. No es probable que la hemodiálisis proporcione ningún beneficio.

Fenofibrato

Sólo se han notificado casos de sobredosis mínima con fenofibrato. En la mayoría de los casos no se han notificado síntomas de sobredosis. No se conoce ningún antídoto específico. En caso de sobredosis, recurrir a tratamiento sintomático y establecer las medidas de soporte necesarias. El fenofibrato no se puede eliminar mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinación de agentes modificadores de lípidos, código ATC: C10BA09.

Mecanismo de acción

Rosuvastatina

La rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima factor limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El principal sitio de acción de la rosuvastatina es el hígado, el objetivo en la reducción del colesterol.

La rosuvastatina aumenta el número de receptores de LDL hepáticos en la superficie celular, aumentando la absorción y el catabolismo de LDL e inhibiendo la síntesis hepática de VLDL,

reduciendo así el número total de partículas VLDL y LDL.

Fenofibrato

El fenofibrato es un derivado del ácido fibríco cuyo efecto sobre los lípidos en humanos es ejecutado a través de la activación del receptor para la actividad proliferativa de los peroxisomas “Receptor alfa activado por proliferador de peroxisomas (PPAR α)”.

Efectos farmacodinámicos

Rosuvastatina

La rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol LDL, colesterol total y triglicéridos y aumenta el nivel de colesterol HDL. También reduce ApoB, colesterol no-HDL, C-VLDL y TG-VLDL y aumenta los valores de ApoA-I (ver Tabla 3). Rosuvastatina también reduce las razones de C-LDL/C-HDL, C total/C-HDL y colesterol no HDL/C-HDL y ApoB/ApoA-I.

Tabla 3. Dosis-respuesta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipos IIa y IIb) (cambio porcentual medio ajustado desde el inicio)

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

El efecto terapéutico se obtiene una semana después del inicio del tratamiento, alcanzando el 90% respuesta máxima en 2 semanas. Generalmente se logra la máxima respuesta después de 4 semanas, manteniéndose posteriormente.

Fenofibrato

Mediante la activación de PPAR α , el fenofibrato aumenta la lipólisis y la eliminación de partículas aterogénicas ricas en triglicéridos plasmáticos, activando la producción de lipoproteína lipasa y reduciendo la producción de apoproteína CIII. La activación de PPAR α también favorece un aumento en la síntesis de las apoproteínas AI y AII.

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

Además, al modular la síntesis y el catabolismo de VLDL, el fenofibrato aumenta la eliminación de LDL, lo que reduce los niveles de partículas pequeñas y densas de LDL, que son generalmente elevadas en fenotipos de lipoproteínas aterogénicas, un trastorno frecuente en pacientes con riesgo cardiovascular.

Eficacia clínica y seguridad.

Administración concomitante de rosuvastatina y fenofibrato

Un estudio aleatorizado y abierto evaluó dosis altas diarias de rosuvastatina (40 mg) con dosis bajas de rosuvastatina y fenofibrato (10 mg + 200 mg) o rosuvastatina + ácidos grasos n-3 (10 mg + 2 g) en el tratamiento de la hiperlipidemia mixta. Después de 3 meses de tratamiento, la asociación de rosuvastatina y fenofibrato tuvo un efecto más potente sobre la reducción de los niveles de TG y un aumento de los valores de C-HDL, en comparación con otros dos grupos de tratamiento. Sobre la base del estudio anterior, se realizó un subestudio en pacientes con síndrome metabólico, el cual mostró que el cambio en el volumen medio de LDL fue más prominente con la asociación rosuvastatina + fenofibrato que con otros tratamientos. Además, esta asociación mostró la mayor capacidad hipotrigliceridemia ($p < 0,05$) en comparación con dosis altas de rosuvastatina en monoterapia y rosuvastatina + ácidos grasos n-3, y sólo la asociación rosuvastatina + fenofibrato aumentó significativamente los niveles de C-HDL (en un 7,7%, $p < 0,05$) a través del aumento del colesterol procedente de pequeñas partículas HDL.

En un estudio abierto que comparó los efectos no lipídicos de la asociación rosuvastatina + fenofibrato (10 mg + 160 mg) versus rosuvastatina (10 mg) en monoterapia en pacientes de alto riesgo con hiperlipidemia mixta, un tratamiento de 24 semanas con la combinación rosuvastatina + fenofibrato resultó en una reducción significativamente mayor de TG y mayores elevaciones en el C-HDL en comparación con el grupo de rosuvastatina en monoterapia. Ambos regímenes fueron similares en cuanto a cambios porcentuales en colesterol total, C-LDL y C-no-HDL.

En un estudio abierto y multicéntrico realizado en Europa, la rosuvastatina y el fenofibrato se evaluó en monoterapia y en combinación en DMT2 asociado a hiperlipidemia. A las 24 semanas, la reducción de TG en el grupo de rosuvastatina 10 mg/fenofibrato 67 mg q.d./b.i.d./t.i.d. (47,1%) fue significativamente mayor que en el grupo placebo/rosuvastatina ($P = 0,001$), sin diferencias significativas en otras medidas de lípidos entre estos dos grupos. Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas en C-HDL, el mayor porcentaje de aumento ocurrió en los grupos de combinación de rosuvastatina + fenofibrato (10,8 y 11,7% para rosuvastatina 5 mg/fenofibrato y rosuvastatina 10 mg/fenofibrato, respectivamente).

Dos estudios aleatorizados y abiertos compararon rosuvastatina + fenofibrato versus atorvastatina + fenofibrato. En un estudio, rosuvastatina (10 mg) y atorvastatina (10 mg) se compararon en pacientes con DM2 después de 4 semanas de tratamiento y posteriormente para optimizar la mejor combinación farmacológica de estatinas junto con fenofibrato (67 mg) durante 4 semanas más. La adición de fenofibrato a esta dosis baja (67 mg) fue beneficiosa en situaciones donde el control de la hipertrigliceridemia no se logró con las estatinas solas. En el segundo estudio, los pacientes con dislipidemia mixta recibieron directamente una combinación de dosis fija rosuvastatina + fenofibrato 10/160 mg o atorvastatina (10 mg) + fenofibrato 160 mg durante 12 semanas. Ambas combinaciones redujeron significativamente el colesterol total, TG, C-LDL y C-VLDL, pero la reducción fue mayor y estadísticamente significativa en grupo de asociación rosuvastatina + fenofibrato comparado con el grupo atorvastatina + fenofibrato al final de las 12 semanas. Al mismo tiempo, el grupo de rosuvastatina + fenofibrato mostró un aumento estadísticamente significativo en los niveles de C-HDL.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Asociación de rosuvastatina y fenofibrato.

Los estudios de interacción farmacocinética no mostraron ninguna interacción significativa entre rosuvastatina y fenofibrato o ácido fenofibrato, la fracción activa del fenofibrato, en sujetos sanos después de la administración de múltiples dosis. Han sido observados ligeros aumentos en el AUC₀₋₂₄ (7%) y la C_{max} (21%) de rosuvastatina cuando se administra concomitantemente con fenofibrato, pero los intervalos de confianza del 90% fueron dentro de los límites preespecificados de 0,67 y 1,50.

Rosuvastatina

Absorción

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

Distribución

La rosuvastatina se absorbe ampliamente en el hígado, el principal sitio de síntesis de aclaramiento de colesterol y C-LDL. El volumen de distribución de rosuvastatina es aproximadamente 134 L. La rosuvastatina tiene una unión de aproximadamente 90% a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina.

Biotransformación

La rosuvastatina se metaboliza de forma limitada (aproximadamente el 10%). Estudios del metabolismo in vitro realizado en hepatocitos humanos indica que la rosuvastatina no es un buen sustrato para el metabolismo mediado por el citocromo P450. CYP2C9 es la principal isoenzima involucrada, con 2C19, 3A4 y 2D6 involucradas en menor medida. Los principales metabolitos identificados son N-desmetilo y lactona. El metabolito N-desmetilo es aproximadamente un 50% menos activo que la rosuvastatina, mientras que la lactona se considera clínicamente inactiva. La rosuvastatina es la responsable en más del 90% de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa circulante.

Eliminación

Aproximadamente el 90% de la rosuvastatina se excreta sin cambios en las heces (incluido el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en la orina. Aproximadamente el 5% se excreta sin cambios en la orina. La vida media de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La vida media de eliminación no aumenta con dosis más altas. La media geométrica del aclaramiento plasmático es aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,7%). Como con los demás inhibidores de la HMG-CoA reductasa, participa el transportador de membrana OATP-C en la absorción hepática de rosuvastatina. Este transportador es importante en la eliminación hepática de la rosuvastatina.

Linealidad/no linealidad

La exposición sistémica de rosuvastatina aumenta en proporción a la dosis. No existen cambios en los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis diarias repetidas.

Fenofibrato

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de fenofibrato se producen entre 4 y 5 horas después de la administración oral. Para el mismo individuo, las concentraciones plasmáticas permanecen estables en tratamientos continuos. La absorción de fenofibrato aumenta cuando se administra con alimentos.

Distribución

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

Biotransformación

Después de la administración oral, el fenofibrato es rápidamente hidrolizado por esterasas en su metabolito activo, ácido fenofíbrico. El fenofibrato se puede detectar en plasma bajo la forma sin cambios. El fenofibrato no es un sustrato de CYP3A4. El fenofibrato no se metaboliza al nivel de microsomas hepáticos.

Eliminación

La eliminación se realiza esencialmente por vía urinaria. Casi todo el producto se elimina en 6 días. El fenofibrato se elimina principalmente en forma de ácido fenofíbrico y su conjugado de glucurónido. En pacientes de edad avanzada, aclaramiento total aparente de ácido fenofíbrico no cambió.

Los estudios farmacocinéticos realizados tras la administración de una dosis única y tratamiento continuo indican falta de acumulación. Se elimina el ácido fólico mediante hemodiálisis. La vida media de eliminación plasmática del ácido fenofíbrico es de aproximadamente 20 horas.

Poblaciones especiales

Edad y sexo

La edad y el sexo no tienen un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de rosuvastatina en adultos.

Raza

Los estudios farmacocinéticos revelaron un aumento de aproximadamente 2 veces en el AUC y C_{max} promedio en pacientes asiáticos (japoneses, chinos, vietnamitas y coreanos) en comparación con los pacientes caucásicos. Los pacientes indoasiáticos tuvieron un aumento de 1,3 veces en promedio AUC y C_{max}. Un análisis farmacocinético poblacional no reveló diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética entre blancos y negros.

Insuficiencia renal

En un estudio realizado en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal, se encontró que la enfermedad renal leve a moderada no afectó las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina o su metabolito N-desmetilo. Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) mostró un aumento en la concentración de niveles plasmáticos de rosuvastatina 3 veces más altos y 9 veces más altos que el metabolito N-desmetilo, en comparación con la de voluntarios sanos. En personas sometidas a hemodiálisis, las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina en estado estacionario fueron aproximadamente un 50% más alto en comparación con los voluntarios sanos.

Deterioro hepático

En un estudio realizado en pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática, no se encontró una mayor exposición a rosuvastatina en pacientes con puntuaciones de 7 o menos en la clasificación de Child-Pugh. Sin embargo, en dos pacientes que tenían puntuaciones 8 y 9 en la clasificación de Child-Pugh, un aumento en la exposición sistémica de al menos dos veces en comparación con los pacientes con puntuaciones más bajas en la Clasificación de Child-Pugh. No hay experiencia en pacientes con puntuaciones en el Puntuación de Child-Pugh superior a 9.

Polimorfismos genéticos

La disponibilidad de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida la rosuvastatina, implica a las proteínas de transporte OATP1B1 y BCRP. En pacientes con polimorfismos SLCO1B1 genético (OATP1B1) o ABCG2 (BCRP) existe un riesgo de mayor exposición a rosuvastatina. Los polimorfismos individuales de SLCO1B1 c.521CC y ABCG2 c.421AA se asocian con una mayor exposición (AUC) a la rosuvastatina, en comparación con los genotipos SLCO1B1 c.521TT o ABCG2 c.421CC. El genotipado específico no está establecido en la práctica clínica, pero sí se recomienda una dosis diaria más baja de rosuvastatina en pacientes que tienen estos tipos de polimorfismos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Asociación de rosuvastatina y fenofibrato

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

Rosuvastatina

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los humanos, según los estudios farmacológicos convencional de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. No se evaluaron ensayos específicos sobre los efectos en los canales hERG. Las reacciones adversas no descritas en estudios clínicos, pero observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica, fueron los siguientes: en estudios de toxicidad a dosis repetidas, se observaron hallazgos histopatológicos hepáticos en ratas y ratones, probablemente debido a la acción del efecto farmacológico de la rosuvastatina y, en menor medida, con efectos sobre la vesícula biliar de los perros, pero no en monos. Además, se ha observado toxicidad testicular en monos y perros en dosis más altas. La toxicidad reproductiva fue evidente en ratas, con reducción del tamaño de la camada, peso y supervivencia de la descendencia observados con dosis maternas tóxicas, en el que las exposiciones sistémicas fueron varias veces superiores al nivel de exposición terapéutica.

Fenofibrato

En un estudio no clínico en ratas, la administración oral de ácido fenofibrato, el metabolito activo del fenofibrato, durante tres meses produjo toxicidad en los músculos esqueléticos (especialmente músculos ricos en miofibrillas oxidativas tipo I), degeneración cardíaca, anemia y disminución del peso corporal. La toxicidad esquelética no se observó en dosis de hasta 30 mg/kg (aproximadamente 17 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada (MRHD)). No hay signos de cardiomiotoxicidad con una exposición de

aproximadamente 3 veces la exposición en MRHD. Hubo erosiones y úlceras reversibles en el tracto digestivo de los perros tratados por 3 meses; En este estudio, no se observaron lesiones gastrointestinales con una exposición de aproximadamente 5 veces la exposición MRHD. Los estudios que evaluaron la mutagenicidad del fenofibrato fueron negativos. Tumores hepáticos atribuibles a la proliferación de peroxisomas con dosis altas en ratas y ratones. Estos cambios son específicos de pequeños roedores y no se han observado en otras especies animales. No tienen relevancia para el uso terapéutico en humanos. Los estudios en ratones, ratas y conejos no revelaron ningún efecto teratogénico. Se observaron efectos embriotóxicos en dosis asociadas con toxicidad materna. Con dosis altas se observó un aumento en el período de gestación, así como dificultades durante el parto.

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

Condiciones de almacenamiento: 24 meses, almacenado a no más de 30°C.

Bibliografía

1. Folleto producto Rosuvastatina + Fenofibrato comprimidos revestidos por película, publicado por INFARMED. Revisión: Abril 2023