

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rosuvastatină/Fenofibrat Althera 10 mg/160 mg comprimate filmate.
Rosuvastatină/Fenofibrat Althera 20 mg/160 mg comprimate filmate.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 10 mg (sub formă de rosuvastatină calcică) și fenofibrat 160 mg.

Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 20 mg (sub formă de rosuvastatină calcică) și fenofibrat 160 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține 164,54 mg lactoză (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru o listă a tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

10 mg/160 mg: Comprimat filmat.

Comprimate filmate de culoare galbenă, de formă ovală (aproximativ 17,2 mm × 8,7 mm), marcate cu „F1” pe o față și netede pe cealaltă față.

20 mg/160 mg: Comprimat filmat.

Comprimate filmate de culoare galbenă, de formă ovală (aproximativ 19,2 mm × 9,5 mm), marcate cu „F2” pe o față și netede pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rosuvastatină/Fenofibrat Althera este indicat ca adjuvant la regimul alimentar și al altor tratamente non-farmacologice (de exemplu, exerciții fizice, scădere în greutate) pentru tratamentul dislipidemie mixte, ca terapie de substituție la pacienți adulți cu risc cardiovascular crescut, controlat în mod adecvat cu substanțele active individuale administrate concomitent în aceleași doze cu cele utilizate în combinația în doză fixă, dar sub formă de medicamente separate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipolipemiant corespunzător și trebuie să continue acest regim alimentar în timpul tratamentului cu Rosuvastatină/Fenofibrat Althera.

Doza zilnică recomandată este de un comprimat filmat, de concentrația respectivă, administrat în timpul mesei.

Rosuvastatină/Fenofibrat Althera nu este adecvat pentru terapia inițială. Inițierea tratamentului sau ajustarea dozei, dacă este necesară, trebuie efectuată numai cu monocomponentele, iar după stabilirea dozelor adecvate, este posibilă trecerea la combinația în doză fixă cu concentrația corespunzătoare.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea rosuvastatină/fenofibrat la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.4, 4.5, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Vârstnici

La pacienții cu vârsta peste 70 de ani se recomandă o doză inițială de 5 mg rosuvastatină. Combinația în doză fixă nu este adecvată pentru administrarea ca terapie inițială. Inițierea tratamentului sau ajustarea dozei, dacă este necesară, trebuie efectuată numai cu monocomponentele, iar după stabilirea dozelor adecvate, este posibilă trecerea la combinația în doză fixă cu concentrația corespunzătoare.

Insuficiență renală

Combinația în doză fixă nu este adecvată pentru administrarea ca terapie inițială. Utilizarea Rosuvastatină/Fenofibrat Althera la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei < 60 ml/min) până la severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) este contraindicată pentru toate dozele (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Rosuvastatină/Fenofibrat Althera nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică și, prin urmare nu este recomandat la această populație. Combinația în doză fixă nu este adecvată pentru administrarea ca terapia inițială. Rosuvastatină/Fenofibrat Althera este contraindicat la pacienți cu boală hepatică activă (vezi pct. 4.3).

Etnie

O expunere sistemică crescută la rosuvastatină a fost observată la subiecții asiatici (vezi pct. 4.4 și 5.2). Pentru pacienții de origine asiatică, doza inițială recomandată este de 5 mg. Combinația în doză fixă nu este adecvată pentru administrarea ca terapie inițială. Pentru inițierea tratamentului sau ajustarea dozei trebuie utilizate medicamentele monocomponente.

Polimorfisme genetice

Se cunoaște faptul că anumite tipuri de polimorfisme genetice duc la o expunere crescută la rosuvastatină (vezi pct. 5.2). La pacienții despre care se știe că prezintă astfel de tipuri specifice de polimorfisme, se recomandă o doză zilnică mai mică de Rosuvastatină/Fenofibrat Althera.

Combinația în doză fixă nu este adecvată pentru administrarea ca terapie inițială. Pentru inițierea tratamentului sau ajustarea dozei trebuie utilizate medicamentele monocomponente.

Doze la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie

La pacienții cu factori predispozanți la miopatie, doza inițială recomandată este de 5 mg/160 mg (vezi pct. 4.4). Combinația în doză fixă nu este adecvată pentru administrarea ca terapie inițială. Pentru inițierea tratamentului sau ajustarea dozei trebuie utilizate medicamentele monocomponente.

Tratament concomitent

Rosuvastatina este un substrat al mai multor proteine transportoare (de exemplu, OATP1B1 și BCRP). Riscul de miopatie (inclusiv rbdomioliză) este crescut atunci când rosuvastatina este administrată concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică a rosuvastatinei ca urmare a interacțiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporină, ticagrelor și anumiți inhibitori de proteaze, inclusiv combinații de ritonavir cu atazanavir, lopinavir și/sau tipranavir; vezi pct. 4.4 și 4.5).

Ori de câte ori este posibil, trebuie avută în vedere administrarea unor medicamente alternative și, dacă este necesar, trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu Rosuvastatină/Fenofibrat Althera. În situațiile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu Rosuvastatină/Fenofibrat Althera este inevitabilă, trebuie să se evalueze cu atenție beneficiile și riscurile tratamentului concomitent precum și ajustarea dozei de Rosuvastatină/Fenofibrat

Althera (vezi pct. 4.5).

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Rosuvastatină/Fenofibrat Althera trebuie administrat o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi, în timpul mesei, cu o cantitate suficientă de apă.

4.3 Contraindicații

Rosuvastatină/Fenofibrat Althera este contraindicat:

- la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active (rosuvastatină, fenofibrat) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- la pacienții cu fotoalergie sau reacție fototoxică cunoscută în timpul tratamentului cu fibrați sau ketoprofen;
- la pacienții cu boală hepatică activă, inclusiv cu ciroză biliară și creșteri inexplicabile, persistente, ale transaminazelor serice, care depășesc de 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) (vezi pct. 4.4);
- la pacienții cu boală cunoscută a vezicii biliare;
- la pacienții cu pancreatită cronică sau acută, cu excepția pancreatitei acute cauzate de hipertrigliceridemie severă;
- în timpul sarcinii, alăptării și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate (vezi pct. 4.6);
- la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance al creatininei < 60 ml/min) (vezi pct. 5.2);
- la pacienții cu antecedente personale de miopatie și/sau rabdomioliză asociate statinelor și/sau fibraților sau cu o creștere confirmată a creatinfosfokinazei de peste 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) în timpul unui tratament anterior cu statine (vezi pct. 4.4);
- la pacienții tratați concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.5);
- la pacienții tratați concomitent cu combinația sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vezi pct. 4.5).

(vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte renale

Rosuvastatină/Fenofibrat Althera este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance al creatininei < 60 ml/min). Rosuvastatină/Fenofibrat Althera trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară, cu o rată estimată a filtrării glomerulare de 60-89 ml/min/1,73 m² (vezi pct. 4.2).

Proteinuria, detectată prin testare cu bandă reactivă și de origine predominant tubulară, a fost observată la pacienți tratați cu doze mai mari de rosuvastatină, în special 40 mg, fiind, în majoritatea cazurilor, tranzitorie sau intermitentă. Proteinuria nu s-a demonstrat a fi predictivă pentru apariția bolii renale acute sau progresive (vezi pct. 4.8). Rata de raportare a evenimentelor renale grave în utilizarea după punerea pe piață este mai mare în cazul dozelor de 40 mg.

La pacienții care primesc monoterapie cu fenofibrat sau cărora li se administrează concomitent statine au fost raportate creșteri reversibile ale creatininei serice. Creșterile creatininei serice au fost în general stabile în timp, fără dovezi de creșteri continue pe termen lung, iar după întreruperea tratamentului au avut tendința de a reveni la valorile inițiale. În timpul studiilor clinice, 10% dintre pacienți au prezentat o creștere a creatininei față de valoarea inițială mai mare de 30 μmol/L în cazul administrării concomitente de fenofibrat și simvastatină, comparativ cu 4,4% în cazul monoterapiei cu statine. 0,3% dintre pacienții care au primit tratament concomitent e au prezentat creșteri relevante clinic ale creatininei la valori > 200 μmol/L.

Când nivelul creatininei depășește cu 50% limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie

întrerupt. Se recomandă monitorizarea creatininei în primele 3 luni de la inițierea tratamentului și ulterior periodic.

Efecte asupra mușchilor scheletici

La pacienții tratați cu rosuvastatină în toate dozele și în special la doze > 20 mg și la pacienții tratați cu fenofibrat au fost raportate efecte asupra mușchilor scheletici, de exemplu, mialgie, miopatie și, rareori, rabdomioliză.

Dacă se suspectează miopatie pe baza simptomelor musculare sau este confirmată prin valorile creatinkinazei (CK) >5 x LSVN, fenofibratul, orice statină sau orice alt agent cunoscut că poate crește riscul de rabdomioliză, pe care pacientul îl utilizează concomitent, trebuie întrerupt imediat. Toți pacienții care încep tratamentul trebuie informați cu privire la riscul de miopatie și trebuie rugați să raporteze imediat orice durere, sensibilitate sau slăbiciune musculară inexplicabilă (vezi pct. 4.8).

Riscul de toxicitate musculară poate fi crescut dacă fenofibratul este administrat împreună cu un alt fibrat sau cu un inhibitor al HMG-CoA reductazei, în special în cazul unei boli musculare preexistente. Cazuri foarte rare de rabdomioliză au fost raportate în cazul utilizării de ezetimib în combinație cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Nu se poate exclude o interacțiune farmacodinamică și se recomandă prudență în cazul utilizării concomitente a acestora.

Măsurarea creatinkinazei

Creatinkinaza (CK) nu trebuie măsurată după un efort fizic susținut sau în prezența unei cauze alternative plauzibile de creștere a CK, ce ar putea influența interpretarea rezultatului. Dacă valorile CK sunt semnificativ crescute la momentul inițial (> 5 x LSVN), trebuie efectuat un test de confirmare în interval de 5-7 zile. Dacă testul repetat confirmă un nivel inițial al CK > 5 x LSVN, tratamentul nu trebuie inițiat.

Înainte de inițierea tratamentului

Rosuvastatină/Fenofibrat Althera trebuie prescris cu precauție la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie/rabdomioliză. Acești factori includ:

- insuficiență renală
- hipotiroidism
- antecedente personale sau familiale de afecțiuni musculare ereditare
- antecedente de toxicitate musculară după administrarea unui alt inhibitor de HMG-CoA reductază sau fibrat
- consum de alcool etilic în exces
- vârstă > 70 ani
- hipoalbuminemie
- situații în care poate surveni o creștere a nivelurilor plasmatică (vezi pct. 4.2, 4.5 și 5.2)

La acești pacienți, riscul tratamentului trebuie analizat în raport cu posibilul beneficiu și se recomandă monitorizarea clinică. Dacă valorile CK sunt crescute semnificativ la momentul inițial (> 5 x LSVN), tratamentul nu trebuie inițiat.

În timpul tratamentului

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat durerile, slăbiciunea sau crampele musculare inexplicabile, în special dacă sunt asociate cu stare generală de rău sau febră. La acești pacienți trebuie determinate valorile CK. Terapia trebuie întreruptă dacă valorile CK sunt semnificativ crescute (> 5 x LSVN) sau dacă simptomele musculare sunt severe și provoacă disconfort zilnic (chiar dacă valorile CK sunt ≤ 5 x LSVN). Dacă simptomele dispar și valorile CK revin la normal, trebuie luată în considerare reintroducerea rosuvastatinei sau a unui inhibitor alternativ al HMG-CoA reductazei, la cea mai mică doză, cu monitorizare atentă. Monitorizarea de rutină a valorilor CK la pacienții asimptomatici nu este justificată.

Au fost raportate foarte rar cazuri de miopatie necrozantă mediată imun (MNMI) în timpul sau după tratamentul cu statine, inclusiv cu rosuvastatină. MNMI se caracterizează clinic prin slăbiciune musculară proximală și valori crescute ale creatinkinazei serice, care persistă și după întreruperea

tratamentului cu statine.

În câteva cazuri, s-a raportat că statinele induc apariția *de novo* sau agravează miastenia gravis preexistentă sau miastenia oculară (vezi pct. 4.8). Administrarea Rosuvastatină/Fenofibrat Althera trebuie întreruptă în cazul agravării simptomelor. Au fost raportate recidive atunci când a fost (re)administrată aceeași statină sau o altă statină.

În studiile clinice nu au existat dovezi ale creșterii efectelor asupra mușchilor scheletici la numărul mic de pacienți tratați cu rosuvastatină și terapie concomitentă. Cu toate acestea, s-a observat o creștere a incidenței miozitei și a miopatiei la pacienții cărora li s-au administrat alți inhibitori ai HMG-CoA reductazei împreună cu derivați de acid fibric, inclusiv gemfibrozil, ciclosporină, acid nicotinic, antifungice azolice, inhibitori de protează și antibiotice macrolide. Gemfibrozilul crește riscul de miopatie când este administrat concomitent cu unii inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Prin urmare, asocierea Rosuvastatină/Fenofibrat Althera cu gemfibrozil nu este recomandată. Beneficiul unor modificări suplimentare ale nivelurilor lipidice prin utilizarea concomitentă a Rosuvastatină/Fenofibrat Althera cu niacina trebuie evaluat cu atenție, în raport cu riscurile potențiale ale unor astfel de asocieri.

Rosuvastatină/Fenofibrat Althera nu trebuie utilizat la pacienții cu afecțiuni acute, severe care sugerează miopatie sau care predispun la dezvoltarea insuficienței renale secundare rabdomiolizei (de exemplu, sepsis, hipotensiune arterială, intervenții chirurgicale majore, traumatisme, tulburări metabolice, endocrine și electrolitice severe sau convulsii necontrolate).

Reacții adverse cutanate severe

La administrarea rosuvastatinei, au fost raportate reacții adverse cutanate severe, inclusiv sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi fatale. În momentul prescrierii, pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele reacțiilor cutanate severe și trebuie monitorizați îndeaproape. Dacă apar semne și simptome care sugerează o astfel de reacție, administrarea Rosuvastatină/Fenofibrat Althera trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Dacă pacientul a dezvoltat o reacție gravă, de exemplu sindrom SSJ sau reacție DRESS, ca urmare a utilizării de Rosuvastatină/Fenofibrat Althera, tratamentul cu Rosuvastatină/Fenofibrat Althera nu trebuie reluat niciodată la acest pacient.

Dacă pacientul a dezvoltat o reacție gravă, de exemplu sindrom SSJ sau reacție DRESS, ca urmare a utilizării de rosuvastatină, tratamentul cu rosuvastatină nu trebuie reluat niciodată la acest pacient.

Efecte hepatice

La unii pacienți tratați cu rosuvastatină sau fenofibrat au fost raportate creșteri ale valorilor transaminazelor. În majoritatea cazurilor, aceste creșteri au fost tranzitorii, minore și asimptomatice, fără a fi necesară întreruperea tratamentului. La fel ca în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, rosuvastatina trebuie utilizată cu precauție la pacienții care consumă cantități excesive de alcool și/sau au antecedente de boli hepatice.

Se recomandă efectuarea de teste ale funcției hepatice, înainte de și la 3 luni după inițierea tratamentului. Ulterior, testele funcției hepatice se efectuează periodic. Dacă nivelul transaminazelor serice este mai mare decât de 3 ori limita superioară a valorilor normale, administrarea Rosuvastatină/Fenofibrat Althera trebuie întreruptă sau doza trebuie redusă. Când apar simptome care indică hepatită (de exemplu, icter, prurit) și diagnosticul este confirmat prin analize de laborator, tratamentul cu Rosuvastatină/Fenofibrat Althera trebuie întrerupt.

Pancreatită

La pacienții care iau fenofibrat a fost raportată pancreatită (vezi pct. 4.3 și 4.8). Apariția acesteia poate reprezenta o lipsă de eficacitate la pacienții cu hipertrigliceridemie severă, un efect direct al medicamentului sau un fenomen secundar mediat prin formarea de calculi sau nămol în tractul biliar, cu obstrucționarea canalului biliar comun.

Boală pulmonară interstițială

Au fost raportate cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială la utilizarea unor statine și a fenofibratului, în special în cazul tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.8). Manifestările clinice pot include dispnee, tuse neproductivă și deteriorarea stării generale de sănătate (oboseală, scădere în greutate și febră). Dacă se suspectează că un pacient a dezvoltat boală pulmonară interstițială, tratamentul cu Rosuvastatină/Fenofibrat Althera trebuie întrerupt.

Diabet zaharat

Există dovezi care sugerează că statinele, ca și clasă farmacoterapeutică, determină creșterea valorilor glicemiei și că, în cazul unor pacienți cu risc crescut de diabet zaharat în viitor, este posibil să determine apariția unor valori ale hiperglicemiei pentru care este adecvată aplicarea măsurilor standard de îngrijire a diabetului. Acest risc, totuși, este surclasat de reducerea riscului vascular prin administrarea statinelor și, prin urmare, nu ar trebui să fie un motiv pentru oprirea tratamentului cu statine. Pacienții cu risc (glicemie a jeun cu valori de la 5,6 până la 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², valori crescute ale trigliceridelor, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați clinic și pe baza testelor biochimice, în conformitate cu ghidurile naționale.

În studiul clinic JUPITER, frecvența generală raportată de apariție a diabetului zaharat a fost de 2,8% la rosuvastatină și de 2,3% la placebo, în special la pacienții cu valori ale glicemiei a jeun între 5,6 și 6,9 mmol/l.

Evenimente tromboembolice venoase

În studiul FIELD, au fost raportate o creștere semnificativă statistic a incidenței emboliei pulmonare (0,7% în grupul tratat cu placebo, față de 1,1% în grupul tratat cu fenofibrat; $p = 0,022$) și o creștere nesemnificativă statistic a incidenței trombozei venoase profunde (tratată cu placebo: 1,0% [48/4 900 pacienți], față de grupul tratat cu fenofibrat: 1,4% [67/4 895]; $p = 0,074$). Creșterea riscului de evenimente trombotice venoase poate fi asociată cu creșterea nivelului homocisteinei, un factor de risc pentru tromboză, precum și cu alți factori neidentificați. Semnificația clinică a acestui aspect nu este clară. Prin urmare, se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de embolie pulmonară.

Cauze secundare ale hiperlipidemieii

Cauzele secundare ale hiperlipidemieii, cum sunt tratamentele farmacologice (de exemplu amiodaronă, ciclosporină, estrogeni, progestative, glucocorticoizi, izotretinoin, diuretice tiazidice) sau diabetul zaharat tip 2 necontrolat, hipotiroidismul, sindromul nefrotic, disproteinemia, afecțiunile hepatice obstructive, alcoolismul, trebuie evaluate și tratate corespunzător înainte de inițierea tratamentului cu Rosuvastatină/Fenofibrat Althera, iar pacienții trebuie să urmeze o dietă standard hipocolesterolemiantă și hipotrigliceridemiantă, care trebuie menținută pe durata tratamentului.

Ciclosporină: Vezi pct. 4.3 și 4.5.

Anticoagulante

În cazul în care Rosuvastatină/Fenofibrat Althera este adăugat la tratamentul cu warfarină, alt anticoagulant cumarinic sau fluindionă, Raportul Internațional Normalizat (INR) trebuie monitorizat corespunzător Rosuvastatină/Fenofibrat Althera (vezi pct. 4.5).

Acid fusidic

Rosuvastatină/Fenofibrat Althera nu trebuie administrat concomitent cu formulări sistemice de acid fusidic sau în decurs de 7 zile de la oprirea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții la care utilizarea acidului fusidic sistemic este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri de rhabdmioliză (inclusiv unele decese) la pacienți tratați concomitent cu acid fusidic și statine (vezi pct. 4.5). Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă orice simptome de slăbiciune, durere sau sensibilitate la nivelul mușchilor. Tratamentul cu statine poate fi reluat la 7 zile după ultima doză de acid fusidic. În circumstanțe excepționale, în care este necesar tratamentul sistemic prelungit cu acid fusidic, de exemplu pentru tratamentul infecțiilor severe, necesitatea administrării concomitente a Rosuvastatină/Fenofibrat Althera și a acidului fusidic trebuie luată în considerare numai de la caz la caz și sub strictă supraveghere medicală.

Inhibitori de protează

La subiecții cărora li s-a administrat rosuvastatină concomitent cu diverși inhibitori de protează în asociere cu ritonavir, a fost observată o creștere a expunerii sistemice la rosuvastatină. La pacienții infectați cu HIV care primesc inhibitori de protează, trebuie luate în considerare atât beneficiile reducerii lipidelor prin utilizarea Rosuvastatină/Fenofibrat Althera, cât și posibila creștere a concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei la inițierea tratamentului și la creșterea treptată a dozelor de rosuvastatină, la pacienții tratați cu inhibitori de protează. Utilizarea concomitentă cu anumiți inhibitori de protează nu este recomandată, cu excepția cazului în care doza de Rosuvastatină/Fenofibrat Althera este ajustată (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Etnie

Studiile farmacocinetice ale rosuvastatinei arată o creștere a expunerii la subiecții asiatici comparativ cu subiecții caucazieni (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea fenofibratului + rosuvastatină la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite, prin urmare utilizarea acestora nu este recomandată la această grupă de vârstă.

Intoleranță la lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rosuvastatină

Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra rosuvastatinei

Inhibitori ai proteinelor transportoare: Rosuvastatina este un substrat pentru anumite proteine transportoare, inclusiv pentru transportorul de captare hepatică OATP1B1 și transportorul de eflux BCRP. Administrarea concomitentă a Rosuvastatină/Fenofibrat Althera cu medicamente care sunt inhibitori ai acestor proteine transportoare poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de rosuvastatină și un risc crescut de miopatie (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5, Tabelul 1).

Ciclosporină: În timpul tratamentului concomitent cu rosuvastatină și ciclosporină, valorile ASC ale rosuvastatinei au fost, în medie, de 7 ori mai mari decât cele observate la voluntari sănătoși (vezi Tabelul 1).

Rosuvastatină/Fenofibrat Althera este contraindicat la pacienții care primesc concomitent ciclosporină (vezi pct. 4.3). Administrarea concomitentă nu a influențat concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei.

Inhibitori de protează: Deși mecanismul exact al interacțiunii nu este cunoscut, utilizarea concomitentă a inhibitorilor de protează poate crește semnificativ expunerea la rosuvastatină (vezi Tabelul 1). De exemplu, într-un studiu farmacocinetic, administrarea concomitentă a 10 mg rosuvastatină și a unui produs combinat format din doi inhibitori de protează (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) la voluntari sănătoși a fost asociată cu o creștere de aproximativ 3 ori a ASC și de 7 ori a C_{max} ale rosuvastatinei. Utilizarea concomitentă a rosuvastatinei și a unor combinații de inhibitori de protează poate fi luată în considerare după o evaluare atentă a ajustării dozei de rosuvastatină în funcție de creșterea anticipată a expunerii la rosuvastatină (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5, Tabelul 1).

Combi-nația nu este adecvată pentru inițierea tratamentului. Inițierea tratamentului sau ajustarea dozei, dacă este necesar, trebuie efectuate numai cu monocomponentele și, după stabilirea dozelor corespunzătoare, este posibilă trecerea la combinația în doză fixă de concentrație adecvată.

Gemfibrozil și alte produse hipolipemiente: Utilizarea concomitentă de rosuvastatină și gemfibrozil a determinat o creștere de 2 ori a C_{max} și ASC ale rosuvastatinei (vezi pct. 4.4).

Pe baza datelor din studii specifice ale interacțiunii, nu se preconizează nicio interacțiune farmacocinetică relevantă clinic cu fenofibratul; cu toate acestea, poate apărea o interacțiune farmacodinamică.

Ezetimib: Utilizarea concomitentă a 10 mg rosuvastatină și 10 mg ezetimib a determinat o creștere de 1,2 ori a ASC a rosuvastatinei la subiecții cu hipercolesterolemie (Tabelul 1). Nu se poate exclude o interacțiune farmacodinamică, în ceea ce privește reacțiile adverse, între Rosuvastatină/Fenofibrat Althera și ezetimib (vezi pct. 4.4).

Antiacide: Administrarea simultană de rosuvastatină cu o suspensie de antiacid care conține hidroxid de aluminiu și magneziu a determinat o scădere cu aproximativ 50% a concentrației plasmatică de rosuvastatină. Acest efect a fost atenuat când antiacidul a fost administrat la 2 ore după rosuvastatină. Relevanța clinică a acestei interacțiuni nu a fost studiată.

Eritromicină: Utilizarea concomitentă de rosuvastatină și eritromicină a determinat o scădere cu 20% a ASC și cu 30% a C_{max} ale rosuvastatinei. Această interacțiune poate fi cauzată de creșterea motilității intestinale indusă de eritromicină.

Ticagrelor:

Ticagrelor inhibă transportorul BCRP, determinând o creștere de 2,6 ori a ASC a rosuvastatinei, ceea ce poate duce la un risc crescut de miopatie. Trebuie luate în considerare atât beneficiile prevenirii evenimentelor cardiovasculare majore prin utilizarea rosuvastatinei, cât și riscurile asociate cu creșterea concentrațiilor plasmatică de rosuvastatină. În unele cazuri, utilizarea concomitentă de ticagrelor și rosuvastatină a determinat scăderea funcției renale, creșterea nivelului CPK și apariția rabdomiolizei.

Enzimele citocromului P450: Rezultatele studiilor *in vitro* și *in vivo* arată că rosuvastatina nu este nici inhibitor, nici inductor al izoenzimelor citocromului P450. În plus, rosuvastatina este un substrat slab pentru aceste izoenzime. Prin urmare, nu sunt de așteptat interacțiuni medicamentoase rezultate de metabolizarea prin citocromul P450. Nu au fost observate interacțiuni relevante clinic între rosuvastatină și fluconazol (un inhibitor al CYP2C9 și CYP3A4) sau ketoconazol (un inhibitor al CYP2A6 și CYP3A4).

Interacțiuni care necesită ajustarea dozei de rosuvastatină (vezi și Tabelul 1): Atunci când este necesară administrarea concomitentă de rosuvastatină cu alte medicamente cunoscute că cresc expunerea la rosuvastatină, dozele de rosuvastatină trebuie ajustate. Tratamentul trebuie inițiat cu o doză de 5 mg rosuvastatină administrată o dată pe zi, în cazul în care creșterea estimată a expunerii (ASC) este de aproximativ 2 ori sau mai mare.

Doza zilnică maximă de rosuvastatină trebuie ajustată astfel încât expunerea estimată la rosuvastatină să nu depășească expunerea corespunzătoare unei doze zilnice de 40 mg rosuvastatină administrată în absența medicamentelor care interacționează; de exemplu, o doză de 20 mg rosuvastatină administrată concomitent cu gemfibrozil (creștere de 1,9 ori a expunerii) și o doză de 10 mg rosuvastatină administrată concomitent cu combinația atazanavir/ritonavir (creștere de 3,1 ori a expunerii).

În cazul în care se observă că medicamentul administrat concomitent determină o creștere a ASC a rosuvastatinei mai mică de 2 ori, nu este necesară reducerea dozei inițiale; cu toate acestea, se recomandă prudență la creșterea dozei de rosuvastatină peste 20 mg.

Inițierea tratamentului sau ajustarea dozei, dacă este necesar, trebuie realizate numai cu monocomponentele și, după stabilirea dozelor corespunzătoare, este posibilă trecerea la combinația cu doză fixă de concentrație adecvată.

Tabelul 1. Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra expunerii la rosuvastatină (ASC; în ordinea descrescătoare a mărimii efectului), pe baza studiilor clinice publicate

Creștere de 2 ori sau mai mare a ASC a rosuvastatinei

Schema de administrare a medicamentelor care interacționează	Schema de administrare a rosuvastatinei	Modificarea ASC a rosuvastatinei*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg - 100 mg - 100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) o dată pe zi timp de 15 zile	10 mg, doză unică	<input type="checkbox"/> de 7,4 ori
Ciclosporină 75 mg BID - 200 mg BID, 6 luni	10 mg OD, 10 zile	<input type="checkbox"/> de 7,1 ori
Darolutamidă 600 mg BID, 5 zile	5 mg, doză unică	<input type="checkbox"/> de 5,2 ori
Regorafenib 160 mg, OD, 14 zile	5 mg, doză unică	<input type="checkbox"/> de 3,8 ori
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 zile	10 mg, doză unică	<input type="checkbox"/> de 3,1 ori
Roxadustat 200 mg q.d.d	10 mg, doză unică	<input type="checkbox"/> de 2,9 ori
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, doză unică	↑ de 2,7 ori
Momelotinib 200 mg OD, 6 zile	10 mg, doză unică	↑ de 2,7 ori
Ticagrelor 90 mg BID, 2 zile	10 mg, doză unică	↑ de 2,6 ori
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/Ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 zile	5 mg, doză unică	↑ de 2,6 ori
Teriflunomidă, leflunomidă	Indisponibil	↑ de 2,5 ori
Vadadustat 600 mg d.d., 8 zile	20 mg, doză unică	↑ de 2,5 ori
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 zile	10 mg, doză unică	↑ de 2,3 ori
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 zile	5 mg OD, 7 zile	↑ de 2,2 ori
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 zile	20 mg OD, 7 zile	<input type="checkbox"/> de 2,1 ori
Capmatinib 400 mg BID	10 mg, doză unică	↑ de 2,1 ori
Clopidogrel 300 mg doză de încărcare, urmat de 75 mg la 24 de ore	20 mg, doză unică	<input type="checkbox"/> de 2 ori
Fostamatinib 100 mg BID	20 mg, doză unică	↑ de 2,0 ori
Tafamidis 61 mg BID în Zilele 1 și 2, urmat de OD în Zilele 3-9	10 mg, doză unică	↑ de 2,0 ori
Feboxustat 120 mg OD	10 mg, doză unică	↑ de 1,9 ori
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 zile	80 mg, doză unică	<input type="checkbox"/> de 1,9 ori
Creșterea de mai puțin de 2 ori a ASC a rosuvastatinei		
Schema de administrare a medicamentelor care interacționează	Schema de administrare a rosuvastatinei	Modificarea ASC a rosuvastatinei*
Eltrombopag 75 mg OD, 5 zile	10 mg, doză unică	<input type="checkbox"/> de 1,6 ori
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 zile	10 mg OD, 7 zile	<input type="checkbox"/> de 1,5 ori
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 zile	10 mg, doză unică	<input type="checkbox"/> de 1,4 ori
Dronedaronă 400 mg BID	Indisponibil	<input type="checkbox"/> de 1,4 ori
Itraconazol 200 mg OD, 5 zile	10 mg, doză unică	<input type="checkbox"/> de 1,4 **
Ezetimib 10 mg OD, 14 zile	10 mg, OD, 14 zile	<input type="checkbox"/> de 1,2 **
Scăderea ASC a rosuvastatinei		
Schema de administrare a medicamentelor care interacționează	Schema de administrare a rosuvastatinei	Modificarea ASC a rosuvastatinei*
Eritromicină 500 mg QID, 7 zile	80 mg, doză unică	<input type="checkbox"/> cu 20%
Baicalin 50 mg TID, 14 zile	20 mg, doză unică	<input type="checkbox"/> cu 47%

*Datele prezentate ca multiplicator (de „x” ori) reprezintă un raport simplu între valorile obținute la administrarea concomitentă și administrarea rosuvastatinei în monoterapie. Datele prezentate ca modificare procentuală („%”) reprezintă diferența procentuală față de valorile obținute la administrarea rosuvastatinei în monoterapie.

Creșterea este indicată prin „□”, scăderea prin „□”.

**Au fost efectuate mai multe studii ale interacțiunii, la doze diferite ale rosuvastatinei; tabelul prezintă cel mai semnificativ raport.

ASC = aria de sub curbă; OD = o dată pe zi; BID = de două ori pe zi; TID = de trei ori pe zi; QID = de patru ori pe zi

Următoarele medicamente/combinații de medicamente nu au avut un efect relevant clinic asupra raportului ASC al rosuvastatinei, la administrarea concomitentă:

Aleglitazar 0,3 mg administrat timp de 7 zile; fenofibrat 67 mg administrat timp de 7 zile TID; sare de colină cu acid fenofibric 135 mg (eliberare prelungită) administrată timp de 10 zile OD; fluconazol 200 mg administrat timp de 11 zile OD; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg administrat timp de 8 zile BID; ketoconazol 200 mg administrat timp de 7 zile BID; rifampină 450 mg administrată timp de 7 zile OD; silimarină 140 mg administrată timp de 5 zile TID.

Efectul rosuvastatinei asupra medicamentelor administrate concomitent

Antagoniști ai vitaminei K: Ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, inițierea tratamentului sau creșterea dozei de rosuvastatină la pacienții tratați concomitent cu antagoniști ai vitaminei K (de exemplu, warfarină sau alt anticoagulant cumarinic) poate determina creșterea Raportului Internațional Normalizat (INR).

Întreruperea tratamentului sau reducerea dozei de rosuvastatină poate determina scăderea INR. În aceste situații, este recomandată monitorizarea adecvată a INR.

Contraceptive orale/terapie de substituție hormonală (TSH): Utilizarea concomitentă de rosuvastatină și contraceptive orale a determinat o creștere a ASC a etinilestradiolului și norgestrelului cu 26%, respectiv, 34%. Aceste creșteri ale concentrațiilor plasmatice trebuie luate în considerare la alegerea dozelor de contraceptive orale.

Nu sunt disponibile date farmacocinetice la subiecții tratați concomitent cu rosuvastatină și terapie de substituție hormonală (TSH); prin urmare, un efect similar nu poate fi exclus. Cu toate acestea, această combinație a fost utilizată pe scară largă la femei în studiile clinice și a fost bine tolerată.

Alte medicamente:

Digoxină: Pe baza datelor din studiile specifice de interacțiune, nu este de așteptat nicio interacțiune relevantă clinic cu digoxina.

Acid fusidic: Nu au fost efectuate studii de interacțiune cu rosuvastatina și acidul fusidic. Riscul apariției miopatiei, inclusiv rhabdomioliză, poate fi crescut prin administrarea concomitentă de acid fusidic sistemic cu statine. Mecanismul acestei interacțiuni (fie farmacodinamic, farmacocinetic sau ambele) nu este încă cunoscut. Au fost raportate cazuri de rhabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienții cărora li s-a administrat această combinație.

Dacă este necesar tratamentul cu acid fusidic sistemic, tratamentul cu rosuvastatină trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. A se vedea, de asemenea, pct. 4.4.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Fenofibrat

Efectul fenofibratului asupra medicamentelor administrate concomitent

Anticoagulante orale: Fenofibratul potențează efectul anticoagulantelor orale și poate crește riscul de sângerare.

Se recomandă reducerea dozei de anticoagulante cu o treime la începutul tratamentului cu Rosuvastatină/Fenofibrat Althera și apoi ajustarea treptată, dacă va fi necesar, în funcție de

monitorizarea INR (raport internațional normalizat).

Ciclosporină: În timpul administrării concomitente de fenofibrat și ciclosporină, au fost raportate unele cazuri severe de afectare reversibilă a funcției renale. Așadar, funcția renală trebuie monitorizată cu atenție la acești pacienți, iar în cazul modificării severe a parametrilor de laborator tratamentul cu fenofibrat trebuie întrerupt.

Inhibitori ai HMG-CoA reductazei și alți fibrați:

Pe baza datelor provenite din studii specifice de interacțiune, nu este de așteptat nicio interacțiune farmacocinetică relevantă clinic între rosuvastatină și fenofibrat; cu toate acestea, poate apărea o interacțiune farmacodinamică. Inhibitorii HMG-CoA reductazei, gemfibrozilul și alți fibrați cresc riscul de miopatie când sunt administrați concomitent cu fenofibratul, probabil deoarece pot produce miopatie și atunci când sunt administrați în monoterapie.

Glitazone:

În timpul administrării concomitente de fenofibrat și glitazone, au fost raportate unele cazuri de reducere paradoxală reversibilă a colesterolului HDL. Prin urmare, se recomandă monitorizarea colesterolului HDL dacă una dintre aceste componente este adăugată celeilalte și întreruperea oricăreia dintre terapii dacă valoarea colesterolului HDL devine prea scăzută.

Enzimele citocromului P450: Studiile *in vitro* efectuate pe microzomi hepatici umani indică faptul că fenofibratul și acidul fenofibric nu sunt inhibitori ai izoformelor citocromului (CYP) P450 CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP1A2. Aceștia sunt inhibitori slabi ai CYP2C19 și CYP2A6 și inhibitori ușori până la moderați ai CYP2C9, la concentrații terapeutice.

Pacienții cărora li se administrează concomitent fenofibrat și medicamente cu indice terapeutic îngust metabolizate prin CYP2C19, CYP2A6 și, în special, CYP2C9, trebuie monitorizați cu atenție, iar dacă este necesar se recomandă ajustarea dozei acestor medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Rosuvastatină/Fenofibrat Althera este contraindicat în timpul sarcinii și alăptării (vezi pct. 4.3). Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive adecvate.

Sarcina

Rosuvastatină

Deoarece colesterolul și alți produși ai biosintezei colesterolului sunt esențiali pentru dezvoltarea fătului, riscul potențial al inhibării HMG-CoA reductazei depășește beneficiul tratamentului în timpul sarcinii. Studiile la animale furnizează dovezi limitate de toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Dacă o pacientă rămâne gravidă în timpul utilizării acestui medicament, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

Fenofibrat

Nu există date adecvate privind utilizarea fenofibratului la femeile gravide. Au fost evidențiate efecte embriotoxice la doze aflate în intervalul celor care determină toxicitate maternă (vezi pct. 5.3, Date preclinice de siguranță). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Studiile la animale nu au demonstrat efecte teratogene.

Alăptarea

Datele limitate din rapoartele publicate indică faptul că rosuvastatina este prezentă în laptele matern uman. Nu se cunoaște dacă fenofibratul și/sau metabolizii acestuia se excretă în laptele uman. Rosuvastatina și fenofibratul se excretă în laptele femelelor de șobolan. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Prin urmare, Rosuvastatină/Fenofibrat Althera este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu există date clinice privind fertilitatea rezultate în urma utilizării Rosuvastatină/Fenofibrat

Althera. Rosuvastatina, administrată în doze mai mari, a determinat toxicitate testiculară la maimuțe și câini. La animalele tratate cu fenofibrat au fost observate efecte reversibile asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Rosuvastatină/Fenofibrat Althera nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu au fost efectuate studii pentru a determina efectul rosuvastatinei și/sau fenofibratului asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, la conducerea vehiculelor sau la utilizarea utilajelor, trebuie luat în considerare faptul că pe durata tratamentului pot apărea amețeli.

4.8 Reacții adverse

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Pe baza datelor din studiile clinice și a experienței extinse după punerea pe piață, tabelul următor prezintă profilul reacțiilor adverse pentru rosuvastatină și fenofibrat. Ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, incidența reacțiilor adverse tinde să fie dependentă de doză. Reacțiile adverse enumerate în continuare sunt clasificate în funcție de frecvență și clasa de aparate, sisteme și organe (SOC).

Frecvențele reacțiilor adverse sunt clasificate conform următoarei convenții: Frecvente (\square 1/100 și $<$ 1/10); mai puțin frecvente (\square 1/1000 și $<$ 1/100); rare (\square 1/10000 și $<$ 1/1000); foarte rare ($<$ 1/10000); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2. Reacții adverse pe baza datelor obținute din studii clinice și din experiența după punerea pe piață

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			Trombocitopenie ² Scăderea hemoglobinei ³ Număr scăzut de leucocite ³		
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate ^{2, 3} inclusiv angioedem ²		
Tulburări endocrine	Diabet zaharat ^{1,2}				
Tulburări psihice					Depresie ²
Tulburări ale sistemului nervos	Durere de cap ^{2,7} Amețeli ²			Polineuropatie ² Pierderea memoriei ²	Neuropatie periferică ² Tulburări de somn (inclusiv insomnie și coșmaruri) ² Miastenia gravis ²
Tulburări oculare					Miastenie oculară ²
Tulburări vasculare		Tromboembolie (embolie pulmonară, tromboză venoasă profundă) ⁴			

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale					Tuse ² , Dispnee ² Boală pulmonară interstițială ⁴
Tulburări gastro-intestinale	Constipație ² Greață ^{2,3} Durere abdominală ^{2,3} Diaree ^{3,7} Flatulență ³ Vărsături ³	Pancreatită ^{5,7}			
Tulburări hepatobiliare	Creșterea transaminazelor hepatice ^{3,7}	Colelitiază ³	Hepatită ^{3,7}	Icter ^{2,7}	Complicații ale colelitiazei (de exemplu, colecistită, colangită, colică biliară) ⁴
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Hipersensibilitate cutanată (de exemplu, prurit, erupție cutanată, urticarie) ^{2,3}	Alopecie Reacții de fotosensibilitate ³		Reacție cutanată severă (de exemplu, eritem polimorf, necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson ²) ⁴ Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) ²
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie ^{2,7}	Afecțiuni musculare (de exemplu, miozită ⁷ , spasme și slăbiciune musculară) ³	Rabdomioliză, ^{2, 4, 7} Sindrom asemănător lupusului ² Ruptură musculară ²	Artralgie ²	Afecțiuni ale tendoanelor, uneori complicate de ruptură ² , Miopatie necrozantă mediată imun ² ,
Tulburări renale și ale căilor urinare				Haematurie ²	
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Disfuncție sexuală ³		Ginecomastie ²	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie ²				Edem ² Oboseală ⁴
Investigații diagnostice	Creșterea nivelului de homocisteină din sânge ⁶	Creșterea nivelului de creatinină din sânge ³	Creșterea nivelului de uree din sânge ³		

¹ Frecvența depinde de prezența sau absența factorilor de risc (glicemie à jeun $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², trigliceride crescute, antecedente de hipertensiune arterială).

² Profilul reacțiilor adverse pentru rosuvastatină pe baza datelor obținute din studiile clinice și din experiența extinsă după punerea pe piață.

³ Profilul reacțiilor adverse pentru fenofibrat pe baza datelor obținute din studiile clinice.

⁴ Profilul reacțiilor adverse pentru fenofibrat pe baza datelor obținute din experiența extinsă după punerea pe piață.

⁵ În studiul FIELD, un studiu randomizat controlat cu placebo efectuat asupra unui număr de 9795 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, s-a observat o creștere semnificativă statistic a cazurilor de pancreatită la pacienții cărora li s-a administrat fenofibrat, față de pacienții cărora li s-a administrat placebo (0,8% față de 0,5%; $p = 0,031$). În același studiu, au fost raportate o creștere semnificativă statistic a incidenței emboliei pulmonare (0,7% în grupul tratat cu placebo, față de 1,1% în grupul tratat cu fenofibrat; $p = 0,022$) și o creștere nesemnificativă statistic a trombozei venoase profunde (placebo: 1,0% [48/4900 de pacienți], față de grupul tratat cu fenofibrat: 1,4% [67/4895]; $p = 0,074$).

⁶ În studiul FIELD, creșterea medie a nivelului de homocisteină din sânge la pacienții tratați cu fenofibrat a fost de 6,5 $\mu\text{mol/l}$ și a fost reversibilă la oprirea tratamentului cu fenofibrat. Riscul crescut de evenimente trombotice venoase poate fi legat de creșterea nivelului de homocisteină. Semnificația clinică a acestui fapt nu este clară.

⁷ Frecvența diareei pentru rosuvastatină = cu frecvență necunoscută, frecvența pancreatitei pentru rosuvastatină = rară, frecvența creșterii transaminazelor hepatice pentru rosuvastatină = rară, frecvența hepatitei pentru rosuvastatină = foarte rară, frecvența miopatiei, inclusiv a miozitei, pentru rosuvastatină = rară, frecvența rbdomiolizei pentru fenofibrat = cu frecvență necunoscută, frecvența cefaleei pentru fenofibrat = mai puțin frecventă, frecvența icterului pentru fenofibrat = cu frecvență necunoscută, frecvența mialgiei pentru fenofibrat = mai puțin frecventă

Pe baza datelor din studiile clinice, în cazul combinației de rosuvastatină și fenofibrat, cel mai frecvent raportate evenimente adverse sunt creșterea transaminazelor hepatice și tulburările gastrointestinale (greață și vărsături).

Nu se poate exclude o interacțiune farmacodinamică între rosuvastatină și fenofibrat, în ceea ce privește efectele adverse (vezi pct. 4.5).

Efecte renale: Proteinuria, detectată prin testare cu bandă reactivă având origine predominant tubulară, a fost observată la pacienții tratați cu rosuvastatină. Modificări ale nivelului proteinelor urinare de la absent sau urme la ++ sau mai mult, au fost observate la < 1% dintre pacienți, la un moment dat în timpul tratamentului cu doze de 10 mg și 20 mg. O creștere minoră a modificărilor de la absent sau urme la + a fost observată la doza de 20 mg. În majoritatea cazurilor, proteinuria scade sau dispare spontan o dată cu continuarea tratamentului. Analiza datelor provenite din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață până în prezent nu a identificat o asociere cauzală între proteinurie și boala renală acută sau progresivă.

Hematuria a fost observată la pacienții tratați cu rosuvastatină, iar datele studiilor clinice arată că incidența este scăzută.

Efecte asupra musculaturii scheletice: Efecte asupra musculaturii scheletice, cum sunt mialgia, miopatia (inclusiv miozita) și, rar, rbdomioliza, cu sau fără insuficiență renală acută, au fost raportate la pacienții tratați cu rosuvastatină, la toate dozele și în special la doze >20 mg. La pacienții care au utilizat rosuvastatină a fost observată o creștere dependentă de doză a valorilor CK; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii. Dacă valorile CK sunt crescute (>5×LSVN), tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4).

Efecte hepatice: Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, a fost observată o creștere dependentă de doză a valorilor transaminazelor la un număr mic de pacienți tratați cu rosuvastatină; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în asociere cu unele statine:

Disfuncție sexuală

Cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, în special în cazul tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.4)

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478-RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există un tratament specific în caz de supradozaj. În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat simptomatic și trebuie instituite măsuri de susținere, după cum este necesar. Trebuie monitorizate funcția hepatică și valorile CK. Hemodializa este puțin probabil să fie benefică, fenofibratul nu poate fi eliminat prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți modificatori ai lipidelor; combinații de diverși agenți modificatori ai lipidelor.

Codul ATC: C10BA09

Rosuvastatină

Mecanism de acțiune

Rosuvastatina este un inhibitor selectiv și competitiv al HMG-CoA reductazei, enzima responsabilă de limitarea vitezei de transformare a 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzimei A în mevalonat, un precursor al colesterolului. Locul principal de acțiune al rosuvastatinei este ficatul, organul țintă pentru scăderea colesterolului. Rosuvastatina crește numărul de receptori hepatici LDL de pe suprafața celulară, sporind absorbția și catabolismul LDL, și inhibă sinteza hepatică a VLDL, reducând astfel numărul total de particule VLDL și LDL.

Efecte farmacodinamice

Rosuvastatina reduce valorile crescute ale colesterolului LDL, colesterolului total și trigliceridelor și crește colesterolul HDL. De asemenea, scade ApoB, non-HDL-C, VLDL-C și VLDL-TG și crește ApoA-I (vezi Tabelul 3). De asemenea, rosuvastatina scade LDL-C/HDL-C, C total/HDL-C și non-HDL-C/HDL-C și raportul ApoB/ApoA-I.

Tabelul 3. Răspunsul în funcție de doză la pacienții cu hipercolesterolemie primară (tip IIa și IIb) (modificare procentuală medie ajustată față de valoarea inițială)

Doză	N	LDL-C	C total	HDL-C	TG	non-HDL-C	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

Un efect terapeutic se obține în decurs de 1 săptămână de la inițierea tratamentului, iar 90% din răspunsul maxim este atins în 2 săptămâni. Răspunsul maxim este de obicei atins la 4 săptămâni și se menține ulterior.

Fenofibrat

Mecanism de acțiune

Prin activarea PPAR α , fenofibratul crește lipoliza și eliminarea particulelor aterogene bogate în trigliceride din plasmă, prin activarea lipoproteinlipazei și reducerea producției de apoproteină CIII. Activarea PPAR α determină, de asemenea, o creștere a sintezei apoproteinelor AI și AII.

Efecte farmacodinamice

Efectele menționate mai sus ale fenofibratului asupra lipoproteinelor duc la o reducere a fracțiilor cu densitate foarte mică și mică (VLDL și LDL) ce conțin apoproteina B și la o creștere a fracției lipoproteice cu densitate mare (HDL) care conține apoproteinele AI și AII. Fenofibratul crește clearance-ul LDL și reduce LDL-ul mic și dens, ale cărui valori sunt crescute în fenotipul aterogenic al lipoproteinelor, o afecțiune frecventă la pacienții cu risc de boală coronariană.

În cadrul studiilor clinice cu fenofibrat, colesterolul total a fost redus cu 20-25%, trigliceridele cu 40-55%, iar colesterolul HDL a fost crescut cu 10-30%. La pacienții hipercolesterolemici, nivelurile colesterolului LDL sunt reduse cu 20-35%.

Studiul lipidic Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) a fost un studiu randomizat controlat cu placebo care a inclus 5518 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu fenofibrat în plus față de simvastatină. Terapia cu fenofibrat plus simvastatină nu a evidențiat nicio diferență semnificativă, comparativ cu monoterapia cu simvastatină, în ceea ce privește rezultatul primar compozit de evaluare a infarctului miocardic fără evoluție letală, a accidentului vascular cerebral fără evoluție letală și a decesului cardiovascular (rată de risc [RR] 0,92, ÎI 95% 0,79-1,08, $p = 0,32$; reducerea riscului absolut: 0,74%). În subgrupul predefinit de pacienți dislipidemici, definiți ca fiind cei din terțila inferioară a HDL-C (≤ 34 mg/dl sau 0,88 mmol/l) și terțila superioară a TG (≥ 204 mg/dl sau 2,3 mmol/l) la momentul inițial, terapia cu fenofibrat plus simvastatină a evidențiat o reducere relativă de 31%, comparativ cu monoterapia cu simvastatină, pentru criteriul de evaluare principal compozit (rată de risc [RR] 0,69, ÎI 95% 0,49-0,97, $p = 0,03$; reducerea riscului absolut: 4,95%). O altă analiză predefinită a subgrupurilor a identificat o interacțiune semnificativă statistic la nivel de tratament și sex ($p = 0,01$), indicând un posibil beneficiu al terapiei combinate la bărbați ($p = 0,037$), dar un risc potențial mai mare pentru rezultatul primar la femeile tratate cu o terapie combinată, comparativ cu monoterapia cu simvastatină ($p = 0,069$). Acest lucru nu a fost observat în subgrupul pacienților cu dislipidemie menționat anterior, dar nu au existat nici dovezi clare ale beneficiului la femeile dislipidemice tratate cu fenofibrat plus simvastatină și nu a putut fi exclus un posibil efect nociv în acest subgrup.

Efectul uricazuric al fenofibratului, care determină reducerea nivelului de acid uric cu aproximativ 25%, ar trebui să fie un beneficiu suplimentar la pacienții dislipidemici cu hiperuricemie.

Combinatie rosuvastatină-fenofibrat

Eficacitate și siguranță clinică

Un studiu multicentric randomizat deschis cu durata de 34 de săptămâni (6 săptămâni de dietă și modificări ale stilului de viață și 24 de săptămâni de tratament medicamentos, urmate de o perioadă de urmărire medicală de siguranță de 4 săptămâni) a comparat terapia combinată constând din rosuvastatină 10 mg și fenofibrat 160 mg cu monoterapia cu rosuvastatină 10 mg la 180 de pacienți cu risc crescut și hiperlipidemie mixtă. După 24 de săptămâni de tratament, combinația rosuvastatină-fenofibrat, comparativ cu monoterapia cu rosuvastatină, a dus la o reducere semnificativ mai mare a trigliceridelor (48,4% și, respectiv, 32,4%, $p = 0,001$) și la creșteri mai mari ale HDL-C (21,7% și, respectiv, 8,8%, $p < 0,001$). Ambele tratamente au fost similare în ceea ce privește modificările procentuale ale colesterolului total (CT), colesterolului LDL și colesterolului non-HDL.

Efectele rosuvastatinei și fenofibratului, administrate individual sau în combinație, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (DZT2) și hiperlipidemie au fost evaluate într-un studiu randomizat, cu grupuri paralele, multinațional, multicentric, desfășurat în 2 perioade. Două sute șaisprezece pacienți cu CT ≥ 200 mg/dl (5,17 mmol/l) și TG ≥ 200 mg/dl (2,26 mmol/l) și < 800 mg/dl (9,04 mmol/l) au fost randomizați într-unul dintre cele două grupuri tratate cu placebo, grupul cu rosuvastatină 5 mg sau grupul cu rosuvastatină 10 mg, timp de 6 săptămâni (faza dublu-orb cu doză fixă).

În timpul fazei ulterioare de ajustare a dozei, fază în regim deschis cu durata de 18 săptămâni, unui grup tratat cu placebo i s-a administrat rosuvastatină titrată la 10, 20 și 40 mg (placebo/rosuvastatină, $n = 51$); unui grup tratat cu placebo i s-a administrat fenofibrat titrat la 67 mg administrat o dată, de două ori și

de trei ori pe zi (placebo/fenofibrat, n = 49); iar pacienților tratați cu rosuvastatină în doză de 5 sau 10 mg li s-a administrat fenofibrat titrat conform celor de mai sus (grupuri tratate cu rosuvastatină 5 mg/fenofibrat, n = 60, și rosuvastatină 10 mg/fenofibrat, n = 53). Dozele au fost crescute la intervale de 6 săptămâni dacă LDL-C a rămas > 50 mg/dl (> 1,3 mmol/l).

TG au fost reduse cu 40,9% în grupul tratat cu rosuvastatină 5 mg plus grupul tratat cu fenofibrat și cu 47,1% în grupul tratat cu rosuvastatină 10 mg plus fenofibrat, cea din urmă reducere fiind semnificativă, comparativ cu o reducere de 30,3% a TG în grupul tratat cu placebo/rosuvastatină (p = 0,001).

Reducerea de 46,7% a LDL-C în grupul tratat cu placebo/rosuvastatină a fost semnificativ mai mare decât reducerea de 34,1% în grupul tratat cu rosuvastatină 5 mg plus fenofibrat (p < 0,001), dar nu a fost comparată cu reducerea de 42,2% din grupul tratat cu rosuvastatină 10 mg plus fenofibrat (p = 0,237). Nu s-au observat diferențe semnificative între grupul tratat cu placebo/rosuvastatină și oricare dintre grupurile tratate cu rosuvastatină plus fenofibrat în ceea ce privește CT, HDL-C sau Apo B.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rosuvastatină/Fenofibrat Althera la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul hipercolesterolului cu trigliceride crescute (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Terapie combinată cu rosuvastatină și fenofibrat

S-a demonstrat bioechivalența dintre administrarea Rosuvastatină/Fenofibrat Althera 20 mg/160 mg și administrarea simultană de comprimate filmate Crestor® 20 mg și comprimate filmate Secalip supra® 160 mg, după administrarea unei doze unice la voluntari sănătoși în condiții postprandiale.

Pe baza datelor din studiile specifice ale interacțiunii, nu se așteaptă nicio interacțiune farmacocinetică relevantă clinic a rosuvastatinei cu fenofibratul.

Rosuvastatină

Absorbție: Concentrațiile plasmatice maxime de rosuvastatină sunt atinse la aproximativ 5 ore după administrarea orală. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 20%.

Distributie: Rosuvastatina este preluată în mare parte de ficat, care reprezintă principalul loc de sinteză a colesterolului și de clearance al LDL-C. Volumul de distribuție al rosuvastatinei este de aproximativ 134 l. Aproximativ 90% din rosuvastatină se leagă de proteinele plasmatice, în principal de albumină.

Metabolizare: Rosuvastatina suferă o metabolizare limitată (aproximativ 10%). Studiile metabolizării *in vitro* efectuate utilizând hepatocite umane indică faptul că rosuvastatina este un substrat slab pentru metabolizarea prin citocromul P450. CYP2C9 a fost principala izoenzimă implicată, 2C19, 3A4 și 2D6 fiind implicate într-o măsură mai mică. Principalii metaboliți identificați sunt metaboliții N-desmetil și lactona. Metabolitul N-desmetil este cu aproximativ 50% mai puțin activ decât rosuvastatina, în timp ce forma lactonă este considerată inactivă clinic. Rosuvastatina reprezintă mai mult de 90% din activitatea inhibitoare a HMG-CoA reductazei circulante.

Eliminare: Aproximativ 90% din doza de rosuvastatină se excretă nemodificată în materiile fecale (constând din substanță activă absorbită și neabsorbită), iar restul se excretă în urină. Aproximativ 5% se excretă nemodificată în urină. Timpul de înjumătățire plasmatic prin eliminare este de aproximativ 19 ore. Timpul de înjumătățire prin eliminare nu crește la doze mai mari. Valoarea mediei geometrice a clearance-ului plasmatic este de aproximativ 50 de litri/oră (coeficient de variație 21,7%). Ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, absorbția hepatică a rosuvastatinei implică transportorul membranelor OATP-C. Acest transportor este important în eliminarea hepatică a rosuvastatinei.

Liniaritate: Expunerea sistemică la rosuvastatină crește proporțional cu doza. Nu există modificări

ale parametrilor farmacocinetici după administrarea de doze zilnice multiple.

Grupe speciale de pacienți:

Vârsta și sex: Nu a existat niciun efect relevant clinic al vârstei sau sexului asupra farmacocineticii rosuvastatinei la adulți. Expunerea, la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, pare a fi similară cu sau mai mică decât cea a pacienților adulți cu dislipidemie (vezi paragraful „Copii și adolescenți” de mai jos).

Etnie: Studiile farmacocinetice arată o creștere de aproximativ 2 ori a valorilor mediane ale ASC și C_{max} la subiecții asiatici (japonezi, chinezi, filipinezi, vietnamezi și coreeni), comparativ cu subiecții caucazienii; indienii de origine asiatică prezintă o creștere de aproximativ 1,3 ori a valorilor mediane ale ASC și C_{max} . O analiză farmacocinetică populațională nu a evidențiat diferențe relevante clinic în farmacocinetică între grupurile de rasă caucaziană și neagră.

Insuficiență renală: În cadrul unui studiu efectuat la subiecți cu insuficiență renală în diferite stadii de evoluție, disfuncția renală ușoară până la moderată nu a exercitat nicio influență asupra concentrației plasmatice a rosuvastatinei sau a metabolitului N-desmetil. Subiecții cu insuficiență renală severă ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min) au prezentat o creștere de 3 ori a concentrației plasmatice și o creștere de 9 ori a concentrației metabolitului N-desmetil comparativ cu voluntarii sănătoși. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru farmacocinetic a rosuvastatinei în cazul subiecților aflați în tratament de hemodializă au fost cu 50% mai mari comparativ cu voluntarii sănătoși.

Insuficiență hepatică: În cadrul unui studiu care a inclus subiecți cu insuficiență hepatică în diferite stadii de evoluție nu s-au evidențiat expuneri crescute la rosuvastatină în cazul subiecților cu scor Child-Pugh 7 sau mai mic. Cu toate acestea, doi subiecți cu scoruri Child-Pugh 8 și 9 au prezentat o creștere a expunerii sistemice de cel puțin două ori comparativ cu subiecții cu scoruri Child-Pugh mai mici. Nu există experiență la subiecții cu scoruri Child-Pugh peste 9.

Polimorfisme genetice: Disponibilitatea inhibitorilor HMG-CoA reductazei, inclusiv a rosuvastatinei, implică proteinele transportoare OATP1B1 și BCRP. La pacienții cu polimorfisme genetice la nivelul SLCO1B1 (OATP1B1) și/sau ABCG2 (BCRP) există un risc de expunere crescută la rosuvastatină. Polimorfismele individuale ale genotipurilor SLCO1B1 c.521CC și ABCG2 c.421AA sunt asociate cu o expunere mai mare (ASC) la rosuvastatină, comparativ cu genotipurile SLCO1B1 c.521TT sau ABCG2 c.421CC. Această genotipare specifică nu este stabilită în practica clinică, dar pentru pacienții care se știe că au aceste tipuri de polimorfisme se recomandă o doză zilnică mai mică de rosuvastatină.

Copii și adolescenți: Două studii farmacocinetice cu rosuvastatină (administrată sub formă de comprimate) efectuate la pacienți copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 10 și 17 ani sau între 6 și 17 ani (în total de 214 pacienți) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă au demonstrat că expunerea la pacienții copii și adolescenți pare comparabilă cu cea a pacienților adulți sau mai mică decât aceasta. Expunerea la rosuvastatină a fost previzibilă în ceea ce privește doza și evoluția în timp, pe parcursul unei perioade de 2 ani.

Fenofibrat

Absorbție: Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) apar în maximum 4 până la 5 ore de la administrarea orală. Concentrațiile plasmatice sunt stabile pe durata tratamentului continuu la orice individ. Absorbția fenofibratului este crescută când acesta este administrat cu alimente.

Distribuție: Acidul fenofibric este puternic legat de albumina plasmatică (în proporție de peste 99%).

Metabolizare: După administrarea orală, fenofibratul este hidrolizat rapid de esteraze în metabolitul activ, acidul fenofibric. În plasmă nu poate fi detectat fenofibrat nemodificat. Fenofibratul nu este un substrat pentru CYP 3A4. Metabolismul microzomal hepatic nu este implicat.

Eliminare: Medicamentul se excretă în principal prin urină. Practic, tot medicamentul este eliminat în decurs de 6 zile. Fenofibratul se excretă în principal sub forma acidului fenofibric și a conjugatului său glucuronic. La pacienții vârstnici, clearance-ul plasmatic total aparent al acidului fenofibric nu este modificat.

Studiile farmacocinetice efectuate după administrarea unei doze unice și în condiții de tratament continuu au demonstrat că medicamentul nu se acumulează în organism. Acidul fenofibric nu este eliminat prin hemodializă.

Timpul de înjumătățire plasmatic prin eliminare al acidului fenofibric este de aproximativ 20 de ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii preclinice cu combinația în doză fixă rosuvastatină/fenofibrat.

Rosuvastatină

Datele preclinice nu evidențiază niciun risc special pentru om, pe baza studiilor farmacologice convenționale privind siguranța, genotoxicitatea și potențialul de carcinogenitate. Nu au fost evaluate teste specifice privind efectele asupra hERG.

Reacții adverse care nu au fost observate în studiile clinice, dar semnalate la animale cu niveluri de expunere similare cu cele ale expunerii clinice, au fost următoarele: în studiile de toxicitate cu doze repetate s-au observat modificări histopatologice hepatice datorate acțiunii farmacologice a rosuvastatinei la șoarece, șobolan și într-o măsură mai mică, efecte asupra vezicii biliare la câine, nu însă și la maimuță. În plus, toxicitatea testiculară a fost observată la maimuțe și la câini în cazul administrării unor doze mai mari. Toxicitatea asupra funcției de reproducere a fost evidențiată la șobolani, cu dimensiuni și greutate scăzută a puilor nou-născuți, precum și supraviețuire diminuată a puilor observate în cazul unor doze toxice pentru mamă, în care expunerile sistemice au fost de mai multe ori peste nivelul expunerii terapeutice.

Fenofibrat

Într-un studiu non-clinic de trei luni, cu administrare orală, la șobolan, cu acid fenofibric, metabolitul activ al fenofibratului, au fost observate efecte toxice la nivelul mușchilor scheletici (în special la cei bogăți în miofibre de tip I – cu contracție lentă, cu metabolism oxidativ), degenerare cardiacă, anemie și scăderea greutății corporale. Nu s-au observat efecte toxice asupra scheletului la doze de până la 30 mg/kg (aproximativ de 17 ori expunerea la doza maximă recomandată la om (MRHD)). Nu s-au observat semne de cardiomiotoxicitate la o expunere de aproximativ 3 ori mai mare decât expunerea la doza MRHD. La câinii tratați timp de 3 luni au apărut ulcere și eroziuni reversibile la nivelul tractului gastro-intestinal. În cadrul studiului nu s-au observat leziuni gastro-intestinale la o expunere de aproximativ 5 ori mai mare decât expunerea la doza MRHD.

Studiile privind mutagenicitatea fenofibratului au fost negative.

La șobolani și șoareci au fost identificate tumori hepatice la doze mari, care sunt atribuite proliferării peroxizomilor. Aceste modificări sunt specifice rozătoarelor mici și nu au fost observate la alte specii de animale. Acest fapt nu are relevanță pentru utilizarea terapeutică la om.

Studiile efectuate la șoareci, șobolani și iepuri nu au evidențiat efecte teratogene. Efecte embriotoxice au fost observate la doze situate în intervalul toxicității materne. La doze mari, au fost observate prelungirea perioadei de gestație și dificultăți la naștere.

Într-un studiu al toxicității cu acid fenofibric la câini tineri cu doze repetate s-au observat hipospermie reversibilă, vacuolizare testiculară și imaturitate ovariană. Cu toate acestea, în studiile non-clinice de toxicitate reproductivă efectuate cu fenofibrat nu s-au detectat efecte asupra fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Strat de rosuvastatină

Amidon pregelatinizat
Celuloză microcristalină (E460)
Meglumină
Hidrogenofosfat de calciu dihidrat (E341)
Crospovidonă (E1202)
Siliciu coloidal anhidru (E551)
Stearil fumarat de sodiu

Strat de fenofibrat

Manitol (E421)
Lactoză monohidrat
Amidon pregelatinizat
Crospovidonă (E1202)
Stearil fumarat de sodiu
Oxid galben de fer (E172)
Povidonă (K-30) (E1201)
Siliciu coloidal anhidru (E551)
Laurilsulfat de sodiu (E487)

Filmul comprimatului

Hipromeloză (E463)
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 4000 (E1521)
Oxid galben de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni (concentrație 10 mg/160 mg)
36 luni (concentrație 20 mg/160 mg)

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere OPA/Al/PVC–Al, ambalate în cutie de carton.

Ambalaje cu 30 și 90 de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Althera Laboratories Limited
D1 Swords Enterprise Park

Feltrim Road
Swords
K67 T868 – Dublin
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16657/2026/01-02
16658/2026/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2026