RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rosafen 5 mg + 160 mg comprimidos revestidos por película
Rosafen 10 mg + 160 mg comprimidos revestidos por película
Rosafen 20 mg + 160 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rosafen 5 mg + 160 mg comprimidos revestidos por película:
Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) e 160 mg de fenofibrato.

Rosafen 10 mg + 160 mg comprimidos revestidos por película:
Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) e 160 mg de fenofibrato.

Rosafen 20 mg + 160 mg comprimidos revestidos por película:
Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de rosuvastatina (como rosuvastatina cálcica) e 160 mg de fenofibrato.

Excipiente com efeito conhecido

Rosafen 5 mg + 160 mg comprimidos revestidos por película:
Cada comprimido revestido por película contém 435 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Rosafen 10 mg + 160 mg comprimidos revestidos por película:
Cada comprimido revestido por película contém 429 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Rosafen 20 mg + 160 mg comprimidos revestidos por película:
Cada comprimido revestido por película contém 419 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Rosafen 5 mg + 160 mg comprimidos revestidos por película:
Comprimidos revestidos por película castanhos-escuros, ovais, com cerca de 5,90 mm a 6,70 mm de espessura, biconvexos, com "KF1" gravado de um lado e lisos do outro lado.

Rosafen 10 mg + 160 mg comprimidos revestidos por película:
Comprimidos revestidos por película castanhos-claros, ovais, com cerca de 5,90 mm a 6,70 mm de espessura, biconvexos, com "KF2" gravado de um lado e lisos do outro lado.

Rosafen 20 mg + 160 mg comprimidos revestidos por película:
Comprimidos revestidos por película cor-de-rosa, ovais, com cerca de 5,90 mm a 6,70 mm de espessura, biconvexos, com "KF3" gravado de um lado e lisos do outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

Terapêutica de substituição como tratamento adjuvante da dieta e exercício em doentes adultos com elevado risco cardiovascular e dislipidemia mista que estão adequadamente controlados com rosuvastatina e fenofibrato, tomados como uma combinação livre dos dois monocomponentes em doses terapêuticas equivalentes.

4.2. Posologia e modo de administração

Antes de se iniciar o tratamento, o doente deve ser submetido a uma dieta padrão para reduzir os níveis de colesterol que irá continuar durante o tratamento. A resposta terapêutica será monitorizada através da determinação dos valores séricos de lípidos. Se não for atingida uma resposta adequada após vários meses de tratamento, devem ser planeadas medidas terapêuticas complementares ou diferentes.

Posologia

Adultos
A dose deve ser individualizada de acordo com o objetivo da terapêutica e a resposta do doente, utilizando as diretrizes de consenso atuais.

Rosafen não é adequado para terapêutica inicial. A iniciação do tratamento deve ser feita apenas com os monocomponentes e, depois de serem definidas as doses adequadas, a transição para a associação de dose fixa com a posologia apropriada é possível.

Rosafen pode ser administrado dentro do intervalo posológico de 5/160 mg a 20/160 mg. A dose recomendada é um comprimido revestido por película de determinada dosagem por dia, durante uma refeição.

Os doentes que tomam atualmente fenofibrato 200 mg cápsula ou fenofibrato 145 mg cápsula (em combinação com rosuvastatina tomada como uma combinação livre) podem mudar para Rosafen sem necessidade de ajuste da dose.

População pediátrica
A segurança e a eficácia do fenofibrato em crianças e adolescentes não foram estabelecidas. Por conseguinte, este medicamento não deve ser utilizado em crianças e adolescentes.

Doentes idosos
Em doentes com mais de 70 anos, recomenda-se uma dose inicial de 5/160 mg (ver secção 4.4). Não é necessário outro ajuste da dose relativamente à idade, exceto se o doente tiver uma função renal diminuída com uma taxa de filtração glomerular < 60 ml/min por 1,73 m^2 (ver Doentes com compromisso renal).

Compromisso renal
Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro.
Este medicamento não é recomendado em doentes com compromisso renal moderado, definido como TFGe < 60 ml/min por 1,73 m^2 (taxa de filtração glomerular estimada).

Em doentes com compromisso renal grave, definido como TFGe < 30 ml/min por 1,73 m^2, a utilização de Rosafen é contraindicada em qualquer dose (ver secções 4.3 e 5.2). Se, durante o seguimento, a TFGe diminuir persistentemente para < 30 ml/min por 1,73 m^2, Rosafen deve ser descontinuado.

Compromisso hepático
Devido à falta de dados, a utilização de Rosafen não é recomendada em doentes com compromisso hepático.

Raça
Foi observada exposição sistémica aumentada da rosuvastatina em doentes de ascendência asiática (ver secções 4.4 e 5.2). Em doentes de origem asiática, a dose inicial recomendada é de 5/160 mg.

Polimorfismos genéticos
Sabe-se que tipos de polimorfismos genéticos específicos podem causar exposição aumentada à rosuvastatina (ver secção 5.2). Em doentes com esses tipos de polimorfismos, recomenda-se uma dose diária mais baixa de Rosafen.

Utilização em doentes com fatores de predisposição para miopatia
Em doentes com fatores de predisposição para miopatia, a dose inicial recomendada é de 5/160 mg (ver secção 4.4).

Modo de administração
Via oral
Engolir um comprimido inteiro durante uma refeição.

4.3. Contraindicações

Rosafen é contraindicado:
- Em doentes com hipersensibilidade às substâncias ativas (rosuvastatina, fenofibrato) ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular estimada < 30 ml/min/1,73 m^2).
- Em doentes com doença hepática ativa, incluindo aumentos persistentes e inexplicados das transaminases séricas e qualquer aumento das transaminases séricas que exceda três vezes o limite superior do normal (LSN) (ver secção 4.4), e com insuficiência hepática (incluindo cirrose biliar e anomalia da função hepática inexplicada e persistente).
- Em doentes com pancreatite aguda ou crónica, com a exceção de pancreatite aguda devido a hipertrigliceridemia grave.
- Em doentes com miopatia.
- Em doentes a receber uma associação concomitante de sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir (ver secção 4.5).
- Em doentes em tratamento concomitante com ciclosporina.
- Durante a gravidez e a amamentação e em mulheres em idade fértil que não utilizem métodos contracetivos adequados.
- Em doentes com colecistopatia conhecida.
- Em doentes com reações fotoalérgicas ou fototóxicas conhecidas durante o tratamento com fibratos ou cetoprofeno.
- Em doentes com alergia aos amendoins, ao óleo de amendoim, à lecitina de soja ou produtos relacionados devido ao risco de reações de hipersensibilidade.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

- Rosafen deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração de creatinina < 60 ml/min).
- A segurança e a eficácia da rosuvastatina e do fenofibrato em crianças e adolescentes não foram estabelecidas. Por conseguinte, este medicamento não deve ser utilizado em crianças e adolescentes.

Relativamente à rosuvastatina:

Efeitos renais
Foi observada proteinúria, detetada através de testagem com tiras reagentes e principalmente de origem tubular, em doentes tratados com doses elevadas de rosuvastatina, nos quais foi transitória ou intermitente na maioria dos casos. A proteinúria não revelou ser indicativa de doença renal aguda ou progressiva (ver secção 4.8).

Efeitos musculosqueléticos
Foram notificados efeitos no músculo esquelético em doentes tratados com rosuvastatina, por exemplo, mialgia, miopatia e, raramente, rabdomiólise com todas as doses, especialmente com doses superiores a 20 mg. A associação de rosuvastatina com derivados do ácido fíbrico podem aumentar o risco de miopatia. Casos muito raros de rabdomiólise foram notificados com a utilização de ezetimiba em associação com inibidores da redutase da HMG-CoA. Uma interação farmacodinâmica não pode ser excluída (ver secção 4.5) e é necessária precaução na utilização concomitante.

A rosuvastatina é um substrato para várias proteínas de transporte (por exemplo, OATP1B1 e BCRP). O risco de miopatia (incluindo rabdomiólise) é mais elevado quando Rosafen é administrado concomitantemente com alguns medicamentos que aumentam a concentração plasmática da rosuvastatina, devido a interações com estas proteínas de transporte (por exemplo, ciclosporina e certos inibidores da protease, tais como associações: ritonavir com atazanavir, lopinavir e/ou tipranavir; ver secção 4.5). Sempre que possível, deve considerar-se um tratamento alternativo e, se necessário, considere a interrupção temporária do tratamento com Rosafen. Em situações em que a administração concomitante destes medicamentos com Rosafen é inevitável, o benefício e o risco do tratamento concomitante e os ajustes posológicos de Rosafen devem ser cuidadosamente considerados (ver secção 4.5).

Medição da creatinaquinase
Os níveis de creatinaquinase (CK) não devem ser medidos a seguir a um exercício intenso nem na presença de uma possível causa alternativa do aumento de creatinaquinase que possa influenciar a interpretação dos resultados. Se os valores CK iniciais forem significativamente altos (> 5xLSN), o teste deve ser realizado novamente 5-7 dias depois para confirmar os resultados. Se o novo teste confirmar os valores CK na linha de base > 5xLSN, o tratamento não deve ser iniciado.

Antes de se iniciar o tratamento
Como outros inibidores da redutase da HMG-CoA, a rosuvastatina deve ser prescrita com precaução em doentes com fatores de predisposição para rabdomiólise, tais como:
- Insuficiência renal
- Hipotiroidismo
- História pessoal ou familiar de afeções musculares hereditárias
- História de toxicidade muscular com outro inibidor da redutase da HMG-CoA ou fibrato

- Alcoolismo
- Idade > 70 anos
- Situações em que pode ocorrer um aumento dos níveis plasmáticos (ver secções 4.2, 4.5 e 5.2)

O risco do tratamento deve ser ponderado em relação ao possível benefício e recomenda-se monitorização clínica. Se os valores CK iniciais forem significativamente altos (> 5xLSN), o tratamento não deve ser iniciado.

Durante o tratamento
Os doentes devem ser informados de que devem notificar imediatamente qualquer dor muscular, fraqueza ou cãibras inexplicadas, particularmente quando associadas a mal-estar geral ou febre. Os níveis de CK devem ser medidos nestes doentes. Se os níveis de CK forem marcadamente elevados (> 5xLSN) ou se os sintomas musculares forem graves e causarem desconforto diário (mesmo que os níveis de CK sejam ≤ 5xLSN), o tratamento deve ser descontinuado. Se os sintomas abrandarem e os níveis de CK voltarem ao normal, o restabelecimento do tratamento com rosuvastatina ou um inibidor da redutase da HMG-CoA alternativo na dose mais baixa e sob monitorização rigorosa pode ser considerado. Não se justifica a monitorização regular dos níveis de CK em doentes assintomáticos. Foram notificados casos muito raros de miopatia necrosante imunomediada (MNIM) durante ou após o tratamento com estatinas, incluindo rosuvastatina. A MNIM é caracterizada clinicamente por fraqueza muscular proximal e elevação dos níveis de creatinaquinase sérica, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatinas.

Nos ensaios clínicos, não houve evidência de aumento dos efeitos musculosqueléticos no pequeno número de doentes tratados com rosuvastatina e terapêutica concomitante. Contudo, foi observado um aumento da incidência de miosite e miopatia em doentes a receber outros inibidores da redutase da HMG-CoA juntamente com derivados do ácido fíbrico, incluindo gemfibrozil, ciclosporina, ácido nicotínico, antifúngicos azóis, inibidores da protease e antibióticos de macrólidos. O gemfibrozil aumenta o risco de miopatia quando administrado concomitantemente com alguns inibidores da redutase da HMG-CoA. Portanto, a combinação de rosuvastatina e gemfibrozil não é recomendada. O benefício de alterações adicionais aos níveis de lípidos da utilização concomitante de rosuvastatina com outros fibratos ou niacina deve ser cuidadosamente avaliado contra os potenciais riscos de tais combinações.

A rosuvastatina não pode ser administrada concomitantemente com formulações de ácido fusídico ou no prazo de 7 dias após a descontinuação da terapêutica com ácido fusídico. Em doentes em que a utilização de ácido fusídico sistémico é considerada essencial, a terapêutica com estatinas deve ser descontinuada durante o período de tratamento com ácido fusídico. Foram notificados casos de rabdomiólise (incluindo algumas mortes) em doentes a receber ácido fusídico e estatinas em combinação (ver secção 4.5). Os doentes são aconselhados a procurar ajuda médica imediatamente se se surgirem quaisquer sintomas de fraqueza, dor ou sensibilidade muscular. A terapêutica com estatinas pode ser reintroduzida sete dias após a última dose de ácido fusídico. Em circunstâncias excecionais, onde é necessária a utilização de ácido fusídico sistémico como, por exemplo, no tratamento de infeções graves, a necessidade de uma administração concomitante de rosuvastatina e de ácido fusídico só deve ser considerada caso a caso e sob uma supervisão médica restrita.

A rosuvastatina não deve ser utilizada em doentes com afeções agudas graves sugestivas de miopatia ou com predisposição para o desenvolvimento de insuficiência renal secundária à rabdomiólise (por exemplo, sepsia, hipotensão, cirurgia major, trauma, perturbações metabólicas, endócrinas e eletrolíticas graves ou convulsões não controladas).

Miastenia grave
Em alguns casos, foi notificado que as estatinas induzem ou agravam miastenia grave ou miastenia ocular pré-existente (ver secção 4.8). Rosafen deve ser descontinuado em caso de agravamento dos sintomas. Foram notificadas recidivas quando foi (re)administrada a mesma estatina ou uma estatina diferente.

Efeitos no fígado
Como outros inibidores da redutase da HMG-CoA, a rosuvastatina deve ser utilizada com precaução em doentes que bebem quantidades excessivas de álcool e/ou têm antecedentes de doença hepática.

Provas da função hepática são recomendadas antes de se iniciar o tratamento e 3 meses após o início do tratamento com rosuvastatina. Se o nível de transaminases séricas exceder em 3 vezes o limite superior do normal, o tratamento com rosuvastatina deve ser descontinuado ou a dose deve ser reduzida.

Em doentes com hipercolesterolemia secundária provocada por hipotiroidismo ou síndrome nefrótica, a doença subjacente deve ser tratada antes do início do tratamento com rosuvastatina.

Tal como com outros fármacos hipolipemiantes, foram observadas elevações das transaminases em alguns doentes. Na maioria dos casos, estas elevações foram transitórias, ligeiras e assintomáticas. Contudo, recomenda-se a monitorização sistemática das transaminases de 3 em 3 meses durante os primeiros 12 meses de tratamento e depois disso periodicamente. Deve prestar-se especial atenção a doentes cujos níveis de transaminases aumentam, e o tratamento será suspenso se os níveis de AST (SGOT) e ALT (SGPT) excederem em três vezes o valor do limite superior do normal. Se surgirem sintomas indicadores de hepatite (ex.: icterícia, prurido) e o diagnóstico for confirmado por análises laboratoriais, deve interromper-se a terapêutica com fenofibrato.

Raça
Estudos farmacocinéticos mostram uma maior exposição da rosuvastatina em doentes asiáticos em comparação com doentes caucasianos (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Inibidores da Protease
Foi observada uma maior exposição sistémica da rosuvastatina em doentes tratados concomitantemente com rosuvastatina e vários inibidores da protease em combinação com ritonavir. Tanto o benefício da redução de lípidos com a utilização de rosuvastatina em doentes com VIH a receber inibidores da protease, como o potencial aumento das concentrações plasmáticas de rosuvastatina ao iniciar e aumentar a dose da mesma em doentes tratados com inibidores da protease devem ser considerados. A utilização concomitante com alguns inibidores da protease não é recomendada, a não ser que a dose de rosuvastatina seja ajustada (ver secções 4.2 e 4.5).

Doença pulmonar intersticial
Foram relatados casos raros de doença pulmonar intersticial com algumas estatinas, especialmente com tratamentos de longa duração (ver secção 4.8). Os principais sinais podem incluir dispneia, tosse não produtiva e deterioração da saúde em geral (fadiga, perda de peso e febre). Caso se suspeite que um doente tenha desenvolvido a doença pulmonar intersticial, deve interromper-se a terapêutica com estatinas.

Diabetes mellitus

Algumas evidências sugerem que as estatinas como classe farmacológica podem elevar a glicemia e em alguns doentes, com elevado risco de ocorrência de diabetes no futuro, podem induzir um nível de hiperglicemia em que o tratamento convencional de diabetes é adequado. Este risco é, no entanto, suplantado pela redução do risco vascular das estatinas e, portanto, não deve ser uma condição para interromper o tratamento com estatinas. Os doentes em risco (glicemia em jejum entre 5,6 e 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg / m^2, triglicéridos elevados, hipertensão) devem ser monitorizados clinicamente e bioquimicamente, de acordo com as orientações nacionais.

No estudo JUPITER, a frequência geral reportada de diabetes mellitus foi de 2,8% para rosuvastatina e 2,3% para o placebo, sobretudo em doentes com um nível de glicemia em jejum entre 5,6 e 6,9 mmol/l.

Relativamente ao fenofibrato:

Efeitos renais:
Foram relatados aumentos reversíveis da creatinina sérica em doentes submetidos a monoterapia com fenofibrato ou com administração concomitante de estatinas. Geralmente, os aumentos da creatinina sérica eram estáveis ao longo do tempo sem qualquer sinal de continuidade em terapêuticas de longa duração e com tendência para voltar aos valores de base após a interrupção do tratamento. Durante os ensaios clínicos, 10% dos doentes tiveram um aumento da creatinina em relação à linha de base superior a 30 µmol/l com a administração concomitante de fenofibrato e sinvastatina versus 4,4% com a monoterapia com estatinas. 0,3% dos doentes com administração concomitante tiveram aumentos da creatinina clinicamente relevantes para valores > 200 µmol/l.

O tratamento deve ser interrompido quando o nível de creatinina estiver 50% acima do limite superior do normal. Recomenda-se a medição da creatinina durante os 3 primeiros meses após o início do tratamento e periodicamente depois disso.

Causas secundárias de hiperlipidemia
Antes de se considerar o tratamento com fenofibrato, deve tratar-se adequadamente a hipercolesterolemia secundária causada por diabetes mellitus tipo II não controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótica, disproteinemia, doença hepática obstrutiva ou alcoolismo. Podem observar-se hipercolesterolemias secundárias relacionadas com tratamentos farmacológicos com diuréticos, betabloqueadores, estrogénios, progestogénios, contracetivos orais combinados, imunossupressores e inibidores da protease. Nestes casos, é necessário determinar se a hiperlipidemia é primária ou secundária (eventuais níveis elevados de lípidos podem ser causados por estes fármacos).

Pancreatite
Foram observados casos de pancreatite em doentes que recebiam fenofibrato (ver secções 4.3 e 4.8). Esta ocorrência pode ser o resultado de uma falta de eficácia em doentes com hipertrigliceridemia grave, um efeito direto do fármaco, ou um fenómeno secundário que envolve a formação de cálculos biliares ou sedimentos com obstrução do colédoco.

Músculo:
Foram relatados casos de toxicidade muscular, incluindo casos raros de rabdomiólise, em doentes a receber fibratos e outros fármacos hipolipemiantes, com ou sem compromisso renal. A incidência destas afeções aumenta com hipoalbuminemia e insuficiência renal prévia.

O risco de desenvolver rabdomiólise pode aumentar em doentes com predisposição para miopatia e/ou rabdomiólise, incluindo aqueles que têm mais de 70 anos de idade, história pessoal ou familiar

de afeções musculares hereditárias, insuficiência renal, hipotiroidismo e aqueles que bebem grandes quantidades de álcool. Deve ter-se especial cuidado com estes doentes e os potenciais benefícios contra os riscos da terapêutica com fenofibrato devem ser cuidadosamente considerados.

A toxicidade muscular será presumível em doentes com mialgia difusa, miosite, cãibras musculares, fraqueza muscular e/ou elevações acentuadas da CPK (superiores a 5 vezes do valor normal). Nestes casos, o tratamento com fenofibrato será descontinuado.

O risco de toxicidade muscular pode aumentar quando o fármaco é administrado em combinação com outros fibratos ou com inibidores da redutase da HMG-CoA, especialmente no caso de anomalias musculares anteriores. Consequentemente, a prescrição concomitante de fenofibrato com inibidores da redutase da HMG-CoA e outros fibratos deve ser reservada a doentes com dislipidemia associada a risco cardiovascular elevado, mas sem história de anomalias musculares e com controlo rigoroso da potencial toxicidade muscular da tensão arterial.

Excipientes
Este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários graves de intolerância à galactose, de deficiência de lactase ou de mal absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos clínicos para avaliar o potencial impacto das interações fármaco-fármaco no perfil de segurança deste medicamento. Contudo, as interações reportadas para rosuvastatina e fenofibrato devem ser tidas em conta.

Potenciais interações relacionadas com a rosuvastatina:

Efeitos de medicamentos administrados concomitantemente sobre a rosuvastatina

Inibidores das proteínas de transporte
A rosuvastatina é um substrato de determinadas proteínas de transporte, incluindo o transportador de captação hepática OATP1B1 e o transportador de efluxo da BCRP. A administração concomitante de rosuvastatina com inibidores destas proteínas de transporte pode levar a um aumento das concentrações plasmáticas de rosuvastatina e do risco de miopatia, por exemplo, ciclosporina e certos inibidores da protease, tais como associações: ritonavir com atazanavir, lopinavir e/ou tipranavir (ver secções 4.4 e 4.5 Tabela 1).

Ciclosporina
Durante o tratamento concomitante com rosuvastatina e ciclosporina, os valores da AUC de rosuvastatina foram em média 7 vezes mais elevados, relativamente aos observados em voluntários saudáveis (ver Tabela 1). A rosuvastatina é contraindicada em doentes tratados concomitantemente com ciclosporina (ver secção 4.3). A administração concomitante de rosuvastatina e ciclosporina não afetou as concentrações plasmáticas da ciclosporina.

Inibidores da protease
Embora o mecanismo exato de interação não seja conhecido, a utilização concomitante de inibidores da protease pode aumentar significativamente a exposição à rosuvastatina (ver Tabela 1). Por exemplo, num estudo farmacocinético, a administração concomitante de rosuvastatina 10 mg e um fármaco composto por uma associação de dois inibidores da protease (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg) em indivíduos saudáveis foi associada a um aumento de aproximadamente três

e sete vezes na AUC e C_{max}, respetivamente. A utilização concomitante de rosuvastatina e algumas associações de inibidores da protease pode ser considerada após uma cuidadosa análise dos ajustes posológicos da rosuvastatina com base no aumento expectável da exposição da rosuvastatina (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5 Tabela 1).

Gemfibrozil e outros medicamentos hipolipemiantes
A administração concomitante de rosuvastatina e gemfibrozil duplicou a C_{max} e AUC da rosuvastatina (ver secção 4.4).
Os derivados do ácido fíbrico, como gemfibrozil, e niacina (ácido nicotínico) em doses hipolipemiantes (maiores ou iguais a 1g/dia) aumentam o risco de miopatia quando administrados concomitantemente com inibidores da redutase da HMG-CoA, provavelmente porque podem provocar miopatia quando administrados isoladamente.

Ezetimiba
A utilização concomitante de rosuvastatina 10 mg com ezetimiba 10 mg resultou num aumento de 1,2 vezes na AUC da rosuvastatina em indivíduos com hipercolesterolemia (Tabela 1). Contudo, não se pode excluir uma interação farmacodinâmica, em termos de reações adversas, entre a rosuvastatina e a ezetimiba (ver secção 4.4).

Antiácidos
A administração concomitante de rosuvastatina com uma suspensão de antiácido contendo hidróxido de alumínio e de magnésio produziu uma descida de aproximadamente 50% da concentração plasmática da rosuvastatina. Este efeito foi atenuado quando o antiácido foi administrado 2 horas após a administração da rosuvastatina. A importância clínica desta interação não foi estabelecida.

Eritromicina
A utilização concomitante de rosuvastatina e eritromicina resultou num decréscimo de 20% na AUC e um decréscimo de 30% na C_{max} da rosuvastatina. Esta interação pode ser provocada pelo aumento da motilidade intestinal causada pela eritromicina.

Enzimas do citocromo P450
Os resultados de estudos in vitro e in vivo mostram que a rosuvastatina não é nem um inibidor nem um indutor das isoenzimas do citocromo P450. Além disso, a rosuvastatina é um substrato de baixa afinidade destas isoenzimas. Por conseguinte, não são esperadas interações com fármacos cujo metabolismo é mediado pelo citocromo P450. Não se verificaram interações clinicamente importantes entre a rosuvastatina e o fluconazol (inibidor do CYP2C9 e CYP3A4) ou o cetoconazol (inibidor do CYP2A6 e CYP3A4).

Interações que requerem ajustes posológicos de rosuvastatina (ver Tabela 1)
Quando a administração concomitante de rosuvastatina com outros medicamentos conhecidos por aumentarem a exposição da mesma é necessária, a dose de rosuvastatina deve ser ajustada. Comece com uma dose de 5 mg de rosuvastatina uma vez por dia se o aumento esperado da exposição (AUC) for, aproximadamente, de duas vezes ou mais. A dose diária máxima de rosuvastatina será ajustada para que a exposição prevista à rosuvastatina não seja maior do que uma dose diária de 40 mg de rosuvastatina tomada sem medicamentos com interação, por exemplo, uma dose de 20 mg de rosuvastatina com gemfibrozil (aumento de 1,9 vezes) e uma dose de 10 mg de rosuvastatina em associação com atazanavir / ritonavir (aumento de 3,1 vezes).

Tabela 1. Efeitos de medicamentos administrados concomitantemente sobre a exposição à rosuvastatina (AUC; por ordem decrescente de grandeza) de ensaios clínicos publicados.

AUC da rosuvastatina aumentou 2 vezes ou mais		
Regime posológico do fármaco com interação	**Regime posológico da rosuvastatina**	**Alteração na AUC da rosuvastatina***
Sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir (400mg - 100mg- 100mg) + voxilaprevir (100mg) OD, 15 dias	100 mg, dose única	7,4 vezes ↑
Ciclosporina, 75 mg BID a 200 mg BID, 6 meses	10 mg uma vez por dia, 10 dias	7,1 vezes ↑
Darolutamida 600 mg BID, 5 dias	5 mg, dose única	5,2 vezes ↑
Regorafenib 160 mg OD, 14 dias	5 mg, dose única	3,8 vezes ↑
Atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg OD, 8 dias	10 mg, dose única	3,1 vezes ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, dose única	2,7 vezes ↑
Ombitasvir 25 mg / paritaprevir 150 mg / ritonavir 100 mg OD / dasabuvir 400 mg BID, 14 dias	5 mg, dose única	2,6 vezes ↑
Grazoprevir 200 mg / elbasvir 50mg OD, 11 dias	10 mg, dose única	2,3 vezes ↑
Glecaprevir 400 mg / pibrentasvir 120 mg OD, 7 dias	5 mg OD, 7 dias	2,2 vezes ↑
Lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg BID, 17 dias	20 mg OD, 7 dias	2,1 vezes ↑
Clopidogrel 300 mg de carga, seguido de 75 mg a 24 horas	20 mg, dose única	2 vezes ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dias	80 mg, dose única	1,9 vezes ↑
AUC da rosuvastatina aumentou menos de 2 vezes		
Regime posológico do fármaco com interação	**Regime posológico da rosuvastatina**	**Alteração na AUC da rosuvastatina***
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dias	10 mg, dose única	1,6 vezes ↑
Darunavir 600 mg / ritonavir 100 mg BID, 7 dias	10 mg OD, 7 dias	1,5 vezes ↑
Tipranavir 500 mg / ritonavir 200 mg BID, 11 dias	10 mg, dose única	1,4 vezes ↑
Dronedarona 400 mg BID	Não disponível	1,4 vezes ↑
Itraconazol 200 mg OD, 5 dias	10 mg, dose única	1,4 vezes ↑ **
Ezetimiba 10 mg OD, 14 dias	10 mg, OD, 14 dias	1,2 vezes ↑ **
Redução na AUC da rosuvastatina		
Regime posológico do fármaco com interação	**Regime posológico da rosuvastatina**	**Alteração na AUC da rosuvastatina***
Eritromicina 500 mg QID, 7 dias	80 mg, dose única	20% ↓
Baicalina 50 mg TID, 14 dias	20 mg, dose única	47% ↓
* Dados disponibilizados como uma alteração de x-vezes representam uma simples razão entre a administração concomitante e a rosuvastatina em monoterapia. Dados disponibilizados como uma alteração em percentagem (%) representam a diferença em percentagem relativa à rosuvastatina em monoterapia. Os aumentos são indicados como "↑", as reduções como "↓". ** Foram realizados vários estudos de interação com diferentes doses de rosuvastatina, a tabela mostra a proporção mais significativa AUC = área sob a curva; OD = uma vez por dia; BID = duas vezes por dia; TID = três vezes por dia; QID = quatro vezes por dia		

A administração concomitante dos seguintes medicamentos/associações não tem um efeito clinicamente significativo na AUC da rosuvastatina:

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

Efeitos da rosuvastatina sobre medicamentos administrados concomitantemente

Antagonistas da vitamina K
À semelhança dos outros inibidores da redutase da HMG-CoA, o início do tratamento ou o aumento da dose de rosuvastatina em doentes tratados concomitantemente com antagonistas da vitamina K (ex.: varfarina ou outros anticoagulantes cumarínicos) pode originar um aumento da Relação Internacional Normalizada (INR). A interrupção do tratamento ou a redução da dose de rosuvastatina pode resultar num decréscimo do INR. Nestes casos, a monitorização adequada do INR é aconselhada.

Contracetivos orais / terapia de substituição hormonal (TSH)
A administração concomitante de rosuvastatina e um contracetivo oral resultou num aumento da AUC de etinilestradiol e norgestrel de 26% e 34%, respetivamente. Deve ter-se em consideração este aumento dos níveis plasmáticos na escolha da dose do contracetivo oral. Não existem dados farmacocinéticos disponíveis em doentes a tomar concomitantemente rosuvastatina e TSH, mas um efeito similar não pode ser excluído. Contudo, em estudos clínicos, esta associação foi extensamente utilizada em mulheres e foi bem tolerada.

Outros medicamentos
Digoxina
Com base nos resultados de estudos de interação específicos, não são esperadas interações importantes com digoxina.

Ácido fusídico
Não foram realizados estudos de interação com rosuvastatina e ácido fusídico. O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode aumentar com a administração concomitante de ácido fusídico sistémico e estatinas. O mecanismo desta interação (independentemente de ser farmacodinâmica ou farmacocinética, ou ambas) ainda não é conhecido. Foram relatados casos de rabdomiólise (incluindo algumas mortes) em doentes que receberam esta combinação.

Se for necessário o tratamento com ácido fusídico sistémico, o tratamento com rosuvastatina deve ser descontinuado enquanto durar o tratamento com ácido fusídico.

Potenciais interações relacionadas com o fenofibrato:

Anticoagulantes orais
O fenofibrato evidencia o efeito dos anticoagulantes orais e pode aumentar o risco de hemorragia. Recomenda-se que a dose destes anticoagulantes orais seja reduzida cerca de um terço no início do tratamento com fenofibrato e depois gradualmente ajustada, se necessário, de acordo com a monitorização da INR.

Ciclosporina
Foram observados alguns casos graves de compromisso da função renal, embora reversível, durante o tratamento concomitante de fenofibrato e ciclosporina. Por conseguinte, a função renal destes doentes será monitorizada com especial atenção e o tratamento com fenofibrato será suspenso em caso de alteração grave dos parâmetros biológicos.

Glitazonas
Foram relatados casos de redução paradoxal reversível do colesterol HDL durante a administração concomitante de fenofibrato e glitazonas. Deste modo, recomenda-se a monitorização do colesterol HDL se um destes tratamentos for adicionado ao outro e a interrupção se o colesterol HDL estiver demasiado baixo.

Enzimas do citocromo P450
Estudos in vitro com microssomas hepáticos humanos indicam que o fenofibrato e o ácido fenofíbrico não são inibidores das isoformas CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1, ou CYP1A2 do citocromo (CYP) P450. São inibidores de baixa intensidade do CYP2C19 e CYP2A6, e inibidores de intensidade baixa a moderada do CYP2C9 em concentrações terapêuticas.

Devem monitorizar-se atentamente os doentes a quem são administrados concomitantemente fenofibrato e medicamentos metabolizados pelo CYP2C19, pelo CYP2A6 ou, sobretudo, pelo CYP2C9 com um índice terapêutico estreito e, se necessário, recomenda-se um ajuste da dose destes medicamentos.

População pediátrica
A segurança e a eficácia de Rosafen em crianças e adolescentes ainda não foram estabelecidas, por isso a sua utilização não é recomendada neste grupo etário.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Os dados reportados para rosuvastatina e fenofibrato como agentes individuais devem ser tidos em conta.

Rosuvastatina
A rosuvastatina é contraindicada durante a gravidez (ver secção 4.3). As mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contracetivos apropriados. Uma vez que o colesterol e outros produtos da biossíntese do colesterol são essenciais para o desenvolvimento fetal, o potencial risco de inibição da redutase da HMG-CoA supera os benefícios do tratamento durante a gravidez. Os estudos em animais forneceram evidência limitada na toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Em caso de gravidez durante o tratamento com este medicamento, o tratamento deve ser imediatamente interrompido.

Fenofibrato
Não existem dados sobre a utilização de fenofibrato em mulheres grávidas. Os estudos em animais não revelaram efeitos teratogénicos. Os efeitos embriotóxicos surgem em doses de toxicidade materna (ver secção 5.3 Dados de segurança pré-clínica). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Tendo em conta o que precede, este medicamento é contraindicado durante a gravidez e em mulheres que podem ficar grávidas. Em caso de gravidez, o medicamento deve ser descontinuado.

Amamentação
Os dados reportados para rosuvastatina e fenofibrato como agentes individuais devem ser tidos em conta.

Rosuvastatina

A rosuvastatina é contraindicada durante a amamentação (ver secção 4.3). No rato, a rosuvastatina é excretada no leite. Não existem dados sobre a excreção no leite humano.

Fenofibrato
O fenofibrato é excretado no leite de ratos. Desconhece-se se o fenofibrato e/ou os seus metabólitos são excretados no leite humano. Não se pode excluir a existência de risco para o bebé.

Tendo em conta o que precede, este medicamento é contraindicado em mulheres em período de amamentação.

Fertilidade
Os dados reportados para rosuvastatina e fenofibrato como agentes individuais devem ser tidos em conta.

Rosuvastatina
Em estudos em animais, foi observada toxicidade testicular em cães e macacos (ver secção 5.3). Não se verificam efeitos sobre a fertilidade em ratos.

Fenofibrato
Foram observados efeitos reversíveis sobre a fertilidade dos animais (ver secção 5.3). Não existem dados clínicos sobre a fertilidade devido à utilização de fenofibrato.

Tendo em conta o que precede, este medicamento é contraindicado em mulheres em idade fértil que não utilizem métodos contracetivos apropriados.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos conhecidos para os componentes individuais aplicam-se ao Rosafen.

Rosuvastatina
Não foram realizados estudos para determinar o efeito da rosuvastatina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, com base nas suas propriedades farmacodinâmicas, não é provável que a rosuvastatina afete esta capacidade. A possibilidade da ocorrência de tonturas deve ser considerada quando se conduz veículos ou utiliza máquinas durante o tratamento.

Fenofibrato
Os efeitos do fenofibrato sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Os doentes devem ser aconselhados a não conduzirem ou utilizarem máquinas se sentirem tonturas durante o tratamento com este medicamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas observadas com rosuvastatina são geralmente de natureza ligeira e transitória. Em estudos clínicos controlados, menos de 4% dos doentes tratados com rosuvastatina abandonou os estudos devido a reações adversas.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas nos RCM das formulações orais individuais de rosuvastatina e fenofibrato são indicadas em baixo, classificadas de acordo com a sua frequência e por classes de sistemas de órgãos (SOC).

A frequência das reações adversas possíveis foi classificada de acordo com a seguinte convenção: Frequentes (≥1/100, <1/10); Pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100); Raros (≥1/10.000, <1/1.000); Muito raros (<1/10.000); Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2. Reações adversas baseadas na informação obtida de estudos clínicos e experiência de pós-comercialização

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	**Efeitos Indesejáveis**	**Frequência**	
		Rosuvastatina	**Fenofibrato**
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia	Raros	--
	Concentração de hemoglobina diminuída, número de leucócitos diminuído	--	Raros
Doenças do sistema imunitário	Reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema	Raros	Raros
Doenças endócrinas	Diabetes mellitus	Frequentes[1]	--
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão	Desconhecido	--
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Frequentes	Pouco frequentes
	Tonturas	Frequentes	--
	Polineuropatia, perda de memória	Muito raros	--
	Neuropatia periférica, perturbações do sono (incluindo insónia e pesadelos) Miastenia grave	Desconhecido	--
Afeções oculares	Miastenia ocular	Desconhecido	--
Vasculopatias	Tromboembolia (tromboembolismo pulmonar, trombose venosa profunda)	--	Pouco frequentes[2]
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse, dispneia	Desconhecido	--
	Doença pulmonar intersticial	--	Desconhecido[3]
Doenças gastrointestinais	Obstipação, estado nauseoso, dor abdominal	Frequentes	--
	Pancreatite	Raros	Pouco frequentes[2]
	Diarreia	Desconhecido	--
	Sinais e sintomas gastrointestinais (dor abdominal, náuseas, vómitos, diarreia, flatulência)	--	Frequentes

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Efeitos Indesejáveis	Frequência	
		Rosuvastatina	**Fenofibrato**
Afeções hepatobiliares	Transaminases aumentadas (ver secção 4.4)	Raros	Frequentes
	Icterícia	Muito raros	Desconhecido
	Hepatite	Muito raros	Raros
	Colelitíase (ver secção 4.4)	--	Pouco frequentes
	Complicações da colelitíase (ex.: colecistite, colangite, cólica biliar)	--	Desconhecido[3]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido, exantema, urticária (hipersensibilidade cutânea)	Pouco frequentes	Pouco frequentes
	Síndrome de Stevens-Johnson	Desconhecido	Desconhecido[3]
	Alopecia, reações de fotosensibilidade	--	Raros
	Reações cutâneas graves (ex.: eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica)	--	Desconhecido[3]
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia	Frequentes	Pouco frequentes
	Miopatia (incluindo miosite, espasmos musculares e fraqueza), síndrome de tipo lúpus, rutura muscular	Raros	Pouco frequentes
	Rabdomiólise	Raros	Desconhecido[3]
	Artralgia	Muito raros	--
	Anomalias dos tendões, por vezes agravadas por rutura. Miopatia necrosante imunomediada	Desconhecido	--
Doenças renais e urinárias	Hematúria	Muito raros	--
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Ginecomastia	Muito raros	--
	Disfunção sexual	--	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia	Frequentes	--
	Edema	Desconhecido	--
	Fadiga	--	Desconhecido[3]
Exames complementares de diagnóstico	Nível de homocisteína aumentado [4]	--	Frequentes
	Creatininemia aumentada	--	Pouco frequentes
	Ureia no sangue aumentada	--	Raros

[1] A frequência dependerá da presença ou ausência de fatores de risco (glicemia em jejum ≥ 5,6 mmol/l, IMC > 30 kg / m^2, triglicéridos elevados, história de hipertensão)

[2] No estudo FIELD, um ensaio aleatorizado e controlado por placebo realizado em 9.795 doentes com diabetes mellitus tipo II, observou-se um aumento estatisticamente significativo de casos de

pancreatite em doentes tratados com fenofibrato em comparação com doentes tratados com placebo (0,8% versus 0,5%; p = 0,031). No mesmo estudo, foi relatado um aumento estatisticamente significativo da incidência de embolia pulmonar (0,7% no grupo do placebo contra 1,1% no grupo do fenofibrato; p = 0,022) e um aumento estatisticamente não significativo de tromboses venosas profundas (placebo: 1,0% [48/4.900 doentes] versus fenofibrato: 1,4% [67/4.895 doentes]; p=0,074).
[3] Observado durante o período de pós-comercialização do fenofibrato.
[4] No estudo FIELD, o aumento médio do nível de homocisteína em doentes tratados com fenofibrato foi de 6,5 µmol/l e reverteu após a interrupção do tratamento com fenofibrato. O aumento do risco de acontecimentos trombóticos venosos pode estar relacionado com o aumento do nível de homocisteína. A sua importância clínica é pouco clara.

Rosuvastatina
À semelhança de outros inibidores da redutase da HMG-CoA, a incidência de reações adversas medicamentosas tende a ser dependente da dose.

Efeitos renais
Foi observada proteinúria, detetada através de testagem com tiras reagentes e principalmente de origem tubular, em doentes tratados com rosuvastatina. Foram observadas alterações na proteinúria desde nenhuma ou vestígios até um resultado de ++ ou superior em <1% dos doentes, em algum momento, durante o tratamento com 10 e 20 mg e em aproximadamente 3% dos doentes tratados com 40 mg. Com a dose de 20 mg houve um pequeno aumento na alteração desde nenhuma ou vestígios para +. Na maioria dos casos, a proteinúria diminui ou desaparece espontaneamente com o tratamento contínuo e não revelou ser indicativa de doença renal aguda ou progressiva.

Foi observada hematúria em doentes tratados com rosuvastatina e os dados clínicos mostram que a frequência de ocorrência é baixa.

Efeitos musculosqueléticos
Foram notificados efeitos musculosqueléticos, por exemplo, mialgia, miopatia (incluindo miosite) e, muito raramente, rabdomiólise com ou sem insuficiência renal aguda com todas as doses, em doentes tratados com todas as doses de rosuvastatina e, especialmente, com doses superiores a 20 mg.

Foi observado um aumento dependente da dose nos níveis de CK em doentes tratados com rosuvastatina, sendo a maioria dos casos ligeira, assintomática e transitória. Se os níveis de CK estiverem elevados (> 5xLSN), o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.4).

Efeitos hepáticos
Tal como com outros inibidores da redutase da HMG-CoA, foi observado um aumento dependente da dose nas transaminases de um pequeno número de rosuvastatina; a maioria dos casos foi ligeira, assintomática e transitória.

As seguintes reações adversas foram notificadas com algumas estatinas:

- Disfunção sexual
- Casos raros de doença pulmonar intersticial, especialmente com tratamentos de longa duração (ver secção 4.4).

População pediátrica

Num ensaio clínico com uma duração de tratamento de 52 semanas, realizado em crianças e adolescentes, observou-se um aumento dos níveis de creatinaquinase > 10xLSN e um aumento dos sintomas musculares após exercício ou atividade física, com maior frequência em comparação com os dados de segurança observados em ensaios clínicos com adultos (ver secção 4.4). Noutros aspetos, o perfil de segurança da rosuvastatina foi semelhante em crianças e adolescentes em comparação com os adultos.

Fenofibrato
As reações adversas mais frequentemente notificadas durante a terapêutica com fenofibrato são afeções digestivas, gástricas e intestinais.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Os dados reportados para rosuvastatina e fenofibrato como agentes individuais devem ser tidos em conta.

Rosuvastatina
Não existe um tratamento específico em caso de sobredosagem com rosuvastatina. Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser submetido a um tratamento sintomático e as medidas de suporte instituídas, conforme necessário. A função hepática e os níveis de CK deverão ser monitorizados. Não é provável que a hemodiálise proporcione quaisquer benefícios.

Fenofibrato
Apenas foram relatados casos de sobredosagem mínima com fenofibrato. Na maioria dos casos, não foram relatados sintomas de sobredosagem.
Não se conhece qualquer antídoto específico. Em caso de sobredosagem, recorra ao tratamento sintomático e estabeleça as medidas de suporte necessárias. O fenofibrato não pode ser removido por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.7 – Antidislipidémicos, Inibidores da HMG-CoA redutase em conjunto com outros agentes hipolipemiantes, código ATC: C10BA09.

Mecanismo de ação

Rosuvastatina

A rosuvastatina é um inibidor competitivo e seletivo da HMG-CoA redutase, a enzima limitante que converte a 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A em mevalonato, um precursor do colesterol. O principal local de ação da rosuvastatina é o fígado, o órgão alvo na diminuição do colesterol.

A rosuvastatina aumenta o número de recetores hepáticos das LDL na superfície celular, aumentando a absorção e o catabolismo das LDL e inibindo a síntese hepática das VLDL, reduzindo, desta forma, o número total de partículas de VLDL e LDL.

Fenofibrato

O fenofibrato é um derivado do ácido fíbrico cujo efeito nos lípidos em humanos é executado através da ativação do recetor para a atividade proliferativa dos peroxissomas "Recetor Ativado por Proliferadores Peroxissomais alfa (PPARα)".

Efeitos farmacodinâmicos

Rosuvastatina

A rosuvastatina reduz os níveis elevados de colesterol LDL, colesterol total e triglicéridos e aumenta o nível de colesterol HDL. Reduz ainda a ApoB, colesterol não-HDL, C-VLDL e TG-VLDL e aumenta os valores da ApoA-I (ver Tabela 3). A rosuvastatina reduz também as razões de C-LDL/C-HDL, C total/C-HDL e colesterol nãoHDL/C-HDL, e ApoB/ApoA-I.

Tabela 3. Dose-resposta em doentes com hipercolesterolemia primária (tipos IIa e IIb) (alteração percentual média ajustada em relação aos valores basais)

Dose	N	C-LDL	C-Total	C-HDL	TG	C não-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

O efeito terapêutico é obtido uma semana após o início do tratamento, atingindo-se 90% da resposta máxima no prazo de 2 semanas. A resposta máxima é geralmente atingida após 4 semanas, mantendo-se subsequentemente.

Fenofibrato

Através da ativação do PPARα, o fenofibrato aumenta a lipólise e a eliminação de partículas aterogénicas ricas em triglicéridos do plasma, ativando a produção de lipoproteína lipase e reduzindo a produção de apoproteína CIII. A ativação do PPARα também privilegia um aumento na síntese das apoproteínas AI e AII.

Ambos os efeitos do fenofibrato nas lipoproteínas levam a uma redução nas frações de baixa e muito baixa densidade (VLDL e LDL) que contêm a lipoproteína B e a um aumento na fração da lipoproteína de alta densidade (HDL) que contém as apoproteínas AI e AII.

Alem disso, ao modular a síntese e o catabolismo do VLDL, o fenofibrato aumenta a depuração do LDL, reduzindo os níveis de partículas LDL pequenas e densas, que são, geralmente, elevadas nos fenótipos lipoproteicos aterogénicos, uma perturbação frequente em doentes com risco cardiovascular.

Eficácia e segurança clínicas

Administração concomitante de rosuvastatina e fenofibrato

Um estudo aleatorizado e aberto avaliou doses diárias elevadas de rosuvastatina (40 mg) com doses baixas de rosuvastatina e fenofibrato (10 mg + 200 mg) ou rosuvastatina + ácidos gordos n-3 (10 mg + 2 g) no tratamento da hiperlipidemia mista. Após 3 meses de tratamento, a associação de rosuvastatina e fenofibrato teve um efeito mais potente na redução dos níveis de TG e no aumento dos valores do C-HLD, em comparação com os outros dois grupos de tratamento. A partir do estudo anterior, um subestudo em doentes com síndrome metabólica mostrou que a alteração no volume médio do LDL foi mais proeminente com a associação rosuvastatina + fenofibrato do que com outros tratamentos. Adicionalmente, esta associação mostrou a maior capacidade hipotrigliceridémica ($p < 0,05$) em comparação com doses elevadas de rosuvastatina em monoterapia e rosuvastatina + ácidos gordos n-3, e apenas a associação rosuvastatina + fenofibrato aumentou significativamente os níveis do C-HDL (em 7,7%, $p < 0,05$) através do aumento do colesterol das partículas HDL pequenas.

Num estudo aberto que comparou os efeitos não lipídicos da associação rosuvastatina + fenofibrato (10 mg + 160 mg) versus rosuvastatina (10 mg) em monoterapia em doentes de alto risco com hiperlipidemia mista, o tratamento de 24 semanas com a associação rosuvastatina + fenofibrato resultou numa redução significativamente maior de TG e elevações maiores do C-HDL, em comparação com o grupo de rosuvastatina em monoterapia. Ambos os regimes foram similares relativamente a alterações percentuais no colesterol total, C-LDL e C-não-HDL.

Num estudo aberto e multicêntrico na Europa, a rosuvastatina e o fenofibrato em monoterapia e em associação foram avaliados em DMT2 associado a hiperlipidemia combinada. Às 24 semanas, a redução de TG no grupo de rosuvastatina 10 mg/fenofibrato 67 mg q.d./b.i.d./t.i.d. (47,1%) foi significativamente maior do que no grupo placebo/rosuvastatina ($P = 0,001$), sem diferenças significativas noutras medidas de lípidos entre estes dois grupos. Embora não tenham sido observadas diferenças de tratamento estatisticamente significativas no C-HDL, os maiores aumentos percentuais ocorreram nos grupos da associação rosuvastatina + fenofibrato (10,8 e 11,7% para rosuvastatina 5 mg/fenofibrato e rosuvastatina 10 mg/fenofibrato, respetivamente).

Dois estudos aleatorizados e abertos compararam rosuvastatina + fenofibrato versus atorvastatina + fenofibrato. Num dos estudos, a rosuvastatina (10 mg) e a atorvastatina (10 mg) foram comparadas em doentes com DMT2 após 4 semanas de tratamento e subsequentemente para a otimização da melhor combinação farmacológica de estatinas juntamente com fenofibrato (67 mg) durante mais 4 semanas. A adição do fenofibrato nesta dose baixa (67 mg) foi benéfica em situações em que o controlo da hipertrigliceridemia não foi atingido pelas estatinas em monoterapia. No segundo estudo, os doentes com dislipidemia mista receberam diretamente uma combinação de dose fica de rosuvastatina + fenofibrato 10/160 mg ou atorvastatina (10 mg) + fenofibrato 160 mg durante 12 semanas. Ambas as combinações diminuíram significativamente o colesterol total, TG,

C-LDL e C-VLDL, mas a redução foi maior e estatisticamente significativa no grupo da associação rosuvastatina + fenofibrato em comparação com o grupo atorvastatina + fenofibrato no final das 12 semanas. Ao mesmo tempo, o grupo de rosuvastatina + fenofibrato mostrou um aumento estatisticamente significativo nos níveis do C-HDL.

População pediátrica
A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Rosafen em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento do colesterol elevado (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Associação de rosuvastatina e fenofibrato
Estudos de interação farmacocinética não mostraram qualquer interação significativa entre a rosuvastatina e o fenofibrato ou ácido fenofíbrico, a fração ativa do fenofibrato, em indivíduos saudáveis após a administração de doses múltiplas. Foram observados ligeiros aumentos na AUC_{0-24} (7%) e C_{max} (21%) da rosuvastatina quando administrada concomitantemente com fenofibrato, mas os intervalos de confiança de 90% estavam dentro dos limites pré-especificados de 0,67 e 1,50.

Rosuvastatina

Absorção
As concentrações plasmáticas máximas de rosuvastatina são atingidas, aproximadamente, 5 horas após a administração oral. A biodisponibilidade absoluta é aproximadamente de 20%.

Distribuição
A rosuvastatina é extensamente absorvida pelo fígado, o principal local de síntese do colesterol e de depuração do C-LDL. O volume de distribuição da rosuvastatina é de aproximadamente 134 L. A rosuvastatina apresenta uma ligação de aproximadamente 90% às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina.

Biotransformação
A rosuvastatina é metabolizada de forma limitada (aproximadamente 10%). Estudos de metabolismo in vitro realizados em hepatócitos humanos indicam que a rosuvastatina não é um bom substrato para o metabolismo mediado pelo citocromo P450. O CYP2C9 é a principal isoenzima envolvida, com a 2C19, 3A4 e 2D6 envolvidas em menor extensão. Os principais metabolitos identificados são o N-desmetil e a lactona. O metabólito N-desmetil é aproximadamente 50% menos ativo que a rosuvastatina, enquanto que a lactona é considerada clinicamente inativa. A rosuvastatina é responsável por mais de 90% da atividade inibidora da HMG-CoA redutase circulante.

Eliminação
Aproximadamente 90% da rosuvastatina é excretada sob a forma inalterada nas fezes (incluindo a substância ativa absorvida e não absorvida) e o resto é excretado na urina. Aproximadamente 5% é excretada sob a forma inalterada na urina. A semivida de eliminação plasmática é cerca de 19 horas. A semivida de eliminação não aumenta com doses mais elevadas. A média geométrica da depuração plasmática é de aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variação 21,7%). Tal como com os outros inibidores da HMG-CoA redutase, o transportador de membrana OATP-C está envolvido na absorção hepática da rosuvastatina. Este transportador é importante na eliminação hepática da rosuvastatina.

Linearidade/não linearidade
A exposição sistémica da rosuvastatina aumenta em proporção à dose. Não existem alterações nos parâmetros farmacocinéticos após a administração de doses diárias repetidas.

Fenofibrato

Absorção
As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) de fenofibrato ocorrem entre 4 a 5 horas após a administração oral. Para o mesmo indivíduo, as concentrações plasmáticas mantêm-se estáveis em tratamentos contínuos.
A absorção de fenofibrato aumenta quando é administrado com alimentos.

Distribuição
O ácido fenofíbrico associa-se fortemente à albumina plasmática (mais de 99%).

Biotransformação
Após a administração oral, o fenofibrato é rapidamente hidrolisado por esterases no seu metabólito ativo, o ácido fenofíbrico. O fenofibrato pode ser detetado no plasma sob a forma inalterada.
O fenofibrato não é um substrato do CYP3A4. O fenofibrato não é metabolizado a nível dos microssomas hepáticos.

Eliminação
A eliminação é, essencialmente, pela via urinária. Quase todo o produto é eliminado em 6 dias. O fenofibrato é eliminado principalmente sob a forma de ácido fenofíbrico e do seu conjugado glucoronido. Em doentes idosos, a depuração total aparente do ácido fenofíbrico não mudou.
Os estudos farmacocinéticos realizados, após a administração de uma dose única e tratamento contínuo, indicam uma ausência de acumulação. O ácido fólico é removido por hemodiálise.
A semivida de eliminação plasmática do ácido fenofíbrico é de cerca de 20 horas.

Populações especiais

Idade e sexo
A idade e o sexo não têm um efeito clinicamente significativo na farmacocinética da rosuvastatina em adultos.

Raça
Estudos farmacocinéticos revelaram um aumento de aproximadamente 2 vezes a AUC e C_{max} médias em doentes asiáticos (japoneses, chineses, vietnamitas e coreanos) comparativamente a doentes caucasianos. Os doentes indo-asiáticos tiveram um aumento de 1,3 vezes na AUC e C_{max} médias. Uma análise farmacocinética populacional não revelou diferenças clinicamente significativas na farmacocinética entre doentes brancos e negros.

Compromisso renal
Num estudo realizado em doentes com diferentes graus de compromisso renal, verificou-se que a doença renal ligeira a moderada não afetou as concentrações plasmáticas da rosuvastatina ou do seu metabólito N-desmetil. Os doentes com compromisso renal grave (Depuração da Creatinina < 30 mL/min) apresentaram um aumento da concentração plasmática da rosuvastatina 3 vezes superior e 9 vezes superior do metabólito N-desmetil, comparativamente à dos voluntários saudáveis. Em indivíduos sujeitos a hemodiálise, as concentrações plasmáticas da rosuvastatina no estado estacionário foram aproximadamente 50% superiores comparativamente à dos voluntários saudáveis.

Compromisso hepático
Num estudo realizado em doentes com vários graus de compromisso hepático, não se verificou aumento da exposição à rosuvastatina, em doentes com pontuações 7 ou inferior na classificação de Child-Pugh. Contudo, em dois doentes que apresentavam pontuações 8 e 9 na classificação de Child-Pugh observou-se um aumento da exposição sistémica de pelo menos duas vezes, comparativamente à dos doentes com pontuações mais baixas na classificação de Child-Pugh. Não existe experiência em doentes com pontuações na classificação de Child-Pugh superiores a 9.

Polimorfismos genéticos
A disponibilidade dos inibidores da HMG-CoA redutase, incluindo a rosuvastatina, implica as proteínas de transporte OATP1B1 e BCRP. Em doentes com polimorfismos genéticos SLCO1B1 (OATP1B1) ou ABCG2 (BCRP) existe o risco de uma maior exposição à rosuvastatina. Os polimorfismos individuais de SLCO1B1 c.521CC e ABCG2 c.421AA estão associados ao aumento da exposição (AUC) à rosuvastatina, comparativamente aos genótipos SLCO1B1 c.521TT ou ABCG2 c.421CC. Esta genotipagem específica não está estabelecida na prática clínica, mas recomenda-se uma dose diária de rosuvastatina mais baixa em doentes que tenham estes tipos de polimorfismos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Associação de rosuvastatina e fenofibrato
Não foram conduzidos estudos de segurança pré-clínica com a associação rosuvastatina + fenofibrato.

Rosuvastatina
Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Não foram avaliados ensaios específicos sobre os efeitos nos canais hERG. As reações adversas não descritas em estudos clínicos, mas observadas em animais em níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica, foram as seguintes: em estudos de toxicidade de dose repetida, foram observadas alterações histopatológicas hepáticas em ratos e murganhos, provavelmente devido à ação farmacológica da rosuvastatina e, em menor grau, com efeitos na vesícula biliar dos cães, mas não em macacos. Além disso, foi observada toxicidade testicular em macacos e cães em doses mais elevadas. A toxicidade reprodutiva foi evidente em ratos, com redução do tamanho das ninhadas, do peso e da sobrevivência das crias observada em doses maternas tóxicas, em que as exposições sistémicas estiveram várias vezes acima do nível de exposição terapêutica.

Fenofibrato
Num estudo não clínico em ratos, a administração oral de ácido fenofíbrico, o metabolito ativo do fenofibrato, durante três meses produziu toxicidade para a musculatura esquelética (especialmente os músculos ricos em miofibrilhas oxidativas de tipo I), degenerescência cardíaca, anemia e peso corporal diminuído. A toxicidade esquelética não foi observada em doses até 30 mg/kg (aproximadamente 17 vezes a exposição humana na dose máxima recomendada (MRHD). Não foram observados sinais de cardiomiotoxicidade numa exposição de, aproximadamente, 3 vezes a exposição na MRHD. Ocorreram erosões e úlceras reversíveis no tubo digestivo de cães tratados durante 3 meses; neste estudo, não foram observadas lesões gastrointestinais com uma exposição de, aproximadamente, 5 vezes a exposição MRHD.

Os estudos de avaliação da mutagenicidade do fenofibrato foram negativos.

Foram observados tumores hepáticos atribuíveis à proliferação dos peroxissomas com doses altas em ratos e murganhos. Estas alterações são específicas dos pequenos roedores e não foram observadas noutras espécies de animais. Não têm qualquer relevância para a utilização terapêutica nos seres humanos.

Estudos em murganhos, ratos e coelhos não revelaram qualquer efeito teratogénico. Foram observados efeitos embriotóxicos para doses associadas a toxicidade materna. Com doses elevadas foi observado um aumento do período de gestação, bem como dificuldades durante o parto.
Num estudo de toxicidade de dose repetida com ácido fenofíbrico em cães jovens, observou-se hipospermia reversível e vacuolização testicular, bem como imaturidade dos ovários. Contudo, não foram detetados efeitos sobre a fertilidade em estudos não clínicos de toxicidade reprodutiva realizados com fenofibrato.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:
Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina (PH 101)
Croscarmelose sódica
Crospovidona
Óxido de ferro vermelho
Laurilsulfato de sódio
Povidona K30
Lactose anidra
Sílica coloidal anidra
Estearil fumarato de sódio
Celulose microcristalina (PH 112)
Celulose microcristalina (PH 113)
Óxido de magnésio leve
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento:
Hipromelose (E464)
Triacetina (E1518)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Lactose mono-hidratada
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro preto (E172) (apenas para 5 mg + 160 e 10 mg + /160 mg)
Laca de alumínio amarelo de quinoleína (E104) (apenas para 20 mg + 160 mg)
Laca de alumínio azul brilhante FCF (E133) (apenas para 20 mg + 160 mg)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de alumínio-alumínio contendo 30 comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser entregues na farmácia.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva Portugal, Lda
Miraflores Premium I
Alameda Fernão Lopes, 16 A - 8º piso A
1495-190 Algés

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Rosafen 5 mg + 160 mg
Registo n.º 5850219 no INFARMED, I.P. – 30 comprimidos revestidos por película

Rosafen 10 mg + 160 mg
Registo n.º 5850201 no INFARMED, I.P. – 30 comprimidos revestidos por película

Rosafen 20 mg + 160 mg
Registo n.º 5850227 no INFARMED, I.P. – 30 comprimidos revestidos por película

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 9 dezembro 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO