

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cholib 145 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido recubierto con película contiene 145 mg de fenofibrato y 20 mg de simvastatina.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Un comprimido recubierto con película contiene 160,1 mg de lactosa (como monohidrato), 145 mg de sacarosa, 0,7 mg de lecitina (derivada de soja (E322)) y 0,17 mg de amarillo anaranjado S (E110).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película oval, biconvexo, de color beige oscuro, con la inscripción 145/20 en un lado. El diámetro es de aproximadamente 19,3 x 9,3 mm y el peso del comprimido es de unos 734 mg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cholib está indicado como terapia complementaria de dieta y ejercicio en pacientes adultos con alto riesgo cardiovascular con dislipidemia mixta para reducir los triglicéridos y aumentar los niveles de HDL-C, cuando los niveles de LDL-C están adecuadamente controlados con la correspondiente dosis de simvastatina en monoterapia.

4.2 Posología y forma de administración

Las causas secundarias de hiperlipidemia, como diabetes mellitus de tipo 2 no controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemia, enfermedad hepática obstructiva, tratamiento farmacológico (como estrógenos orales), alcoholismo, deben tratarse adecuadamente antes de considerar la terapia con Cholib, y los pacientes deben iniciar una dieta estándar para la reducción del colesterol y los triglicéridos que debe continuarse durante el tratamiento.

Posología

La dosis recomendada es un comprimido al día. Debe evitarse la ingesta de zumo de pomelo (ver sección 4.5).

La respuesta a la terapia debe supervisarse mediante la determinación de los valores lipídicos en suero (colesterol total (TC), LDL-C, triglicéridos (TG)).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario realizar un ajuste de dosis. Se recomienda la dosis habitual, excepto en casos de función renal disminuida con una tasa de filtración glomerular estimada < 60 ml/min/1,73 m² en los que Cholib está contraindicado (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal

Cholib está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave con una tasa de filtración glomerular estimada de < 60 ml/min/1,73 m² (ver sección 4.3).

Cholib debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve con una tasa de filtración glomerular estimada de 60 a 89 ml/min/1,73 m² (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

Cholib no se ha estudiado en pacientes con deterioro hepático y por tanto está contraindicado en esta población (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Cholib está contraindicado en niños y adolescentes hasta 18 años de edad. (ver sección 4.3).

Tratamiento concomitante

En pacientes a los que se administran medicamentos con elbasvir o grazoprevir de forma concomitante con Cholib, la dosis de simvastatina no debe exceder los 20 mg/día. (Ver secciones 4.4 y 4.5.)

Forma de administración

Cada comprimido debe tragarse entero con un vaso de agua. Los comprimidos no se deben aplastar ni masticar. Pueden ingerirse con o sin alimentos (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos, cacahuete, soja o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver también sección 4.4)
- Fotoalergia conocida o reacción fototóxica durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno
- Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes sin explicación de las transaminasas en suero
- Enfermedad conocida de la vesícula biliar
- Pancreatitis crónica o aguda a excepción de pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia grave
- Insuficiencia renal de moderada a grave (tasa de filtración glomerular estimada < 60 ml/min/1,73 m²)
- Administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (agentes que aumentan la AUC aproximadamente 5 veces o más) (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH [por ejemplo, nelfinavir], boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contengan cobicistat) (ver secciones 4.4 y 4.5)
- Administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina o danazol (ver secciones 4.4 y 4.5)
- Administración concomitante de glecaprevir y pibrentasvir (ver sección 4.5)
- Población pediátrica (edad inferior a 18 años)
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6)
- Antecedentes personales de miopatía y/o rabdomiolisis con estatinas y/o fibratos o elevación confirmada de creatinfosfoquinasa 5 veces mayor que el límite superior de la normalidad (ULN) bajo el tratamiento previo con estatinas (ver sección 4.4)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Músculos

Se ha notificado toxicidad músculoesquelética, incluyendo casos raros de rabdomiolisis con o sin fallo renal, con la administración de sustancias hipolipemiantes como fibratos y estatinas. Se sabe que el riesgo de miopatía con estatinas y fibratos está relacionado con la dosis de cada componente y de la naturaleza del fibrato.

Función reducida de las proteínas de transporte

La función reducida de las proteínas de transporte hepáticas OATP puede aumentar la exposición sistémica de simvastatina y aumentar el riesgo de miopatía y rabdomiolisis. La función reducida se

puede producir como consecuencia de la inhibición ocasionada por medicamentos que interactúen (por ejemplo, ciclosporina) o en pacientes que sean portadores del genotipo SLCO1B1 c.521T>C.

Los pacientes que sean portadores del genotipo SLCO1B1 (c.521T>C) para una proteína OATP1B1 menos activa tienen una mayor exposición sistémica a la simvastatina y un mayor riesgo de miopatía. El riesgo de miopatía relacionada con una dosis alta de simvastatina (80 mg) es aproximadamente del 1% en general, sin realizar pruebas genéticas. Según los resultados del ensayo SEARCH, los portadores del alelo C homocigótico (también llamado CC) tratados con 80 mg presentan un 15% de riesgo de miopatía en un plazo de un año, mientras que el riesgo en los portadores del alelo C herocigótico (CT) es del 1,5%. El riesgo correspondiente a pacientes que tienen el genotipo más común (TT) (ver sección 5.2) es del 0,3%.

Miopatía necrotizante inmunomedida (MNIM)

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomedida (MNIM), una miopatía autoinmune asociada al uso de estatinas. La MNIM se caracteriza por: debilidad muscular proximal y elevación de la creatina kinasa sérica, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas; anticuerpos anti HMG-CoA reductasa positivos; biopsia muscular que muestra una miopatía necrotizante; y mejora con agentes inmunosupresores. Pueden ser necesarias pruebas neuromusculares y serológicas adicionales. Puede ser necesario el tratamiento con agentes inmunosupresores. Considere cuidadosamente el riesgo de MNIM antes de iniciar el tratamiento con otra estatina. Si se inicia el tratamiento con otra estatina, se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de MNIM.

Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones de medicamentos

El riesgo de toxicidad muscular puede aumentar si se administra Cholib con otro fibrato, estatina, niacina, ácido fusídico u otras sustancias específicas concomitantes (para interacciones específicas ver sección 4.5). Los médicos que estén considerando la terapia combinada con Cholib y dosis modificadora de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico) o medicamentos que contengan niacina deben ponderar cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos, y deben supervisar cuidadosamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de dolor de masa muscular, dolor a la palpación o debilidad, especialmente durante los meses iniciales de la terapia y cuando se aumente la dosis de cualquiera de los medicamentos.

El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta significativamente por el uso simultáneo de simvastatina con inhibidores potentes del (CYP) 3A4 (ver secciones 4.3 y 4.5).

La simvastatina es un sustrato del transportador de flujo de salida de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración concomitante de medicamentos que inhiben la BCRP (como elbasvir y grazoprevir) puede provocar un aumento de los niveles de plasma de la simvastatina y un mayor riesgo de padecer una miopatía; por lo tanto, debe plantearse la posibilidad de ajustar la dosis de simvastatina en función de la dosis prescrita. No se ha estudiado la coadministración de elbasvir y grazoprevir con simvastatina; no obstante, la dosis de simvastatina no debe exceder los 20 mg diarios en pacientes a los que se administran medicamentos concomitantes con otros que contengan elbasvir o grazoprevir (ver sección 4.5).

El riesgo de miopatía aumenta debido a los altos niveles de actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma (es decir, niveles plasmáticos elevados de simvastatina y ácido de simvastatina) que pueden producirse, en parte, a causa de fármacos interactuantes que interfieren en el metabolismo de la simvastatina o en las rutas del transportador (ver sección 4.5).

Cholib no debe administrarse junto con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluidas varias muertes) en pacientes a los que se administraba una estatina en combinación con ácido fusídico (ver sección 4.5). En los pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, deberá interrumpirse el tratamiento con estatinas mientras dure el tratamiento con

ácido fusídico. Se debe aconsejar al paciente que acuda inmediatamente a un médico si nota cualquier síntoma de debilidad muscular, dolor o dolor a la palpación.

El tratamiento con estatinas podrá reanudarse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria una administración prolongada de ácido fusídico sistémico, por ejemplo, para tratar infecciones graves, la necesidad de administrar conjuntamente Cholib y ácido fusídico únicamente debe considerarse para cada caso concreto y bajo una estrecha supervisión médica.

Medición de la creatincinasa

La creatincinasa no debe medirse después de un ejercicio extenuante o en presencia de cualquier otra causa plausible del aumento de la creatincinasa, ya que esto dificulta la interpretación del valor. Si los niveles de creatincinasa están elevados de forma significativa en el valor inicial ($> 5 \times \text{ULN}$), los niveles deben volver a medirse de 5 a 7 días después para confirmar los resultados.

Antes del tratamiento

Se debe advertir a todos los pacientes que inician la terapia, o cuya dosis de simvastatina se ha aumentado, del riesgo de miopatía y recomendarles que notifiquen inmediatamente cualquier dolor de masa muscular, dolor a la palpación o debilidad sin explicación.

Deben extremarse las precauciones en pacientes con factores que predispongan a la rhabdomiolisis. Para poder establecer un valor inicial de referencia, debe medirse el nivel de creatincinasa antes de iniciar un tratamiento en las siguientes situaciones:

- Pacientes de edad avanzada ≥ 65 años
- Sexo femenino
- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo no controlado
- Hipoalbuminemia
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
- Abuso del alcohol

En tales situaciones, debe considerarse el riesgo del tratamiento en relación con el posible beneficio, y se recomienda la supervisión clínica.

Para poder establecer un valor inicial de referencia, se deben medir los niveles de creatinfosfoquinasa y realizar una supervisión clínica.

Si un paciente ha experimentado previamente una alteración muscular con un fibrato o una estatina, el tratamiento con un miembro diferente de la clase debe iniciarse con las debidas precauciones. Si los niveles de creatincinasa están elevados de forma significativa en el valor inicial ($> 5 \times \text{ULN}$), el tratamiento no debe iniciarse.

Si se sospecha de miopatía por cualquier otra razón, debe interrumpirse el tratamiento.

La terapia con Cholib debe interrumpirse temporalmente unos pocos días antes de una cirugía electiva importante y en caso de una situación médica o quirúrgica importante sobrevenida.

Trastornos hepáticos

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

Los niveles de transaminasas deben supervisarse antes de iniciar el tratamiento, cada 3 meses durante los 12 primeros meses de tratamiento y después periódicamente. Debe prestarse atención a los

pacientes que desarrollen un aumento en los niveles de transaminasas y el tratamiento debe interrumpirse si los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) también conocida como transaminasa oxaloacética glutámica sérica (SGOT) y de alanina aminotransferasa (ALT), también conocida como transaminasa pirúvica glutámica sérica (SGPT) aumentan a más de 3 veces el límite superior del intervalo normal.

Cuando hay síntomas indicativos de hepatitis (por ej., ictericia, prurito) y las pruebas de laboratorio confirman el diagnóstico, debe interrumpirse la terapia con Cholib.

Cholib debe usarse con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol.

Pancreatitis

Se ha notificado pancreatitis en pacientes que toman fenofibrato (ver secciones 4.3 y 4.8). Esta aparición puede representar una falta de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia grave, un aumento inducido de las enzimas pancreáticas o un fenómeno secundario mediado por un cálculo en el tracto biliar o la formación de barro con obstrucción del conducto biliar común.

Función renal

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

Cholib debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve con una tasa de filtración glomerular estimada de 60 a 89 ml/min/1,73 m² (ver sección 4.2).

Se han notificado elevaciones reversibles de la creatinina en suero en pacientes que recibían fenofibrato en monoterapia o coadministrado con estatinas. Las elevaciones de la creatinina en suero fueron generalmente estables a lo largo del tiempo sin evidencia de aumentos continuados de la creatinina en suero con la terapia a largo plazo y tendían a volver al valor inicial tras interrumpirse el tratamiento.

Durante los ensayos clínicos, el 10% de los pacientes experimentaron un aumento de la creatinina desde el valor inicial superior a 30 µmol/l con fenofibrato y simvastatina coadministrados frente al 4,4% con monoterapia de estatina. El 0,3% de los pacientes que recibían la coadministración experimentaron aumentos clínicamente relevantes de la creatinina hasta valores > 200 µmol/l.

El tratamiento debe interrumpirse cuando el nivel de creatinina esté un 50% por encima del límite superior de la normalidad. Se recomienda medir la creatinina durante los 3 primeros meses tras el inicio del tratamiento y después periódicamente.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas y con fenofibrato, especialmente con terapia a largo plazo (ver sección 4.8). Entre las posibles características presentes se incluyen disnea, tos no productiva y deterioro general de la salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse la terapia con Cholib.

Diabetes mellitus

Algunas pruebas sugieren que la clase de las estatinas eleva la glucosa en sangre y, en algunos pacientes, con alto riesgo de sufrir diabetes en el futuro, puede producir un nivel de hiperglucemia al que corresponde un cuidado formal de la diabetes. Este riesgo, no obstante, se compensa con la reducción de riesgo vascular con estatinas y por tanto no debe ser motivo para detener el tratamiento con estatinas. Los pacientes en riesgo (glucosa en ayunas 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deben supervisarse tanto clínica como bioquímicamente según las directrices nacionales.

Acontecimientos venotromboembólicos

En el estudio FIELD, se notificó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de embolia pulmonar (0,7% en el grupo de placebo frente al 1,1% del grupo de fenofibrato; p=0,022)

y un aumento estadísticamente no significativo en trombosis venosa profunda (placebo 1,0% 48/4900 pacientes) frente al fenofibrato 1,4% (67/4895); p=0,074. El mayor riesgo de acontecimientos de trombosis venosa puede estar relacionado con el aumento del nivel de homocisteína, un factor de riesgo para la trombosis y otros factores no identificados. La importancia clínica de este dato no está clara. Por tanto, deben extremarse las precauciones con los pacientes con antecedentes de embolia pulmonar.

Miastenia grave

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes (ver sección 4.8). Cholib debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

Excipientes

Como este medicamento contiene lactosa, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, déficit total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Como este medicamento contiene sacarosa, los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

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

Este medicamento contiene amarillo anaranjado S (E110) que puede provocar reacciones de tipo alérgico.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con Cholib.

Interacciones relevantes para las monoterapias

Inhibidores del CYP 3A4

La simvastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4.

Diversos mecanismos pueden contribuir a posibles interacciones con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los medicamentos o los fitopreparados que inhiben determinadas enzimas (p. ej., CYP3A4) o las rutas del transportador (p. ej., OATP1B) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de simvastatina y ácido de simvastatina y pueden causar un aumento del riesgo de miopatía/rabdomiolisis.

Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rabdomiolisis incrementando la concentración de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma durante la terapia con simvastatina. Entre estos inhibidores se incluyen itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (por ej., nelfinavir), cobicistat y nefazodona.

La combinación con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (por ej., nelfinavir), cobicistat, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona está contraindicada (ver sección 4.3). Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es inevitable, debe suspenderse la terapia con Cholib durante el tratamiento. Deben extremarse las precauciones al combinar Cholib con determinados inhibidores del CYP 3A4 menos potentes: fluconazol, verapamilo o diltiazem (ver secciones 4.3 y 4.4).

Consulte la ficha técnica de todos los medicamentos de uso concomitante para obtener información adicional sobre sus posibles interacciones con simvastatina o sobre la posibilidad de alteraciones de la enzima o del transportador y los posibles ajustes de dosis y pautas de administración.

Danazol

El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta por la administración concomitante de danazol con simvastatina. La dosis de simvastatina no debe exceder los 10 mg diarios en pacientes que toman danazol. Por tanto, la coadministración de Cholib con danazol está contraindicada (ver sección 4.3).

Ciclosporina

El riesgo de miopatía/rabdomiolisis aumenta por la administración concomitante de ciclosporina con simvastatina. Aunque el mecanismo aún no se comprende completamente, se ha demostrado que la ciclosporina aumenta la exposición del plasma (AUC) al ácido de simvastatina, presumiblemente debido en parte a la inhibición de CYP 3A4 y el portador OATP-1B1. Como la dosis de simvastatina no debe exceder los 10 mg diarios en pacientes que toman ciclosporina, la coadministración de Cholib con ciclosporina está contraindicada (ver sección 4.3).

Amiodarona, amlodipino, diltiazem y verapamilo

El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta por el uso concomitante de amiodarona, amlodipino, diltiazem o verapamilo con simvastatina 40 mg por día.

En un ensayo clínico, se notificó miopatía en un 6% de los pacientes que recibieron simvastatina 80 mg y amiodarona, frente al 0,4% en pacientes con simvastatina 80 mg solo.

La administración concomitante de amlodipino y simvastatina ocasionó un aumento de 1,6 veces en la exposición al ácido de simvastatina.

La administración concomitante de diltiazem y simvastatina ocasionó un aumento de 2,7 veces en la exposición al ácido de simvastatina, presumiblemente debido a la inhibición de CYP 3A4.

La administración concomitante de verapamilo y simvastatina ocasionó un aumento de 2,3 veces en la exposición del plasma al ácido de simvastatina, presumiblemente debido, en parte, a la inhibición de CYP 3A4.

Por tanto, la dosis de Cholib no debe exceder los 145 mg/20 mg diarios en pacientes que toman amiodarona, amlodipino, diltiazem o verapamilo.

Inhibidores de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP)

La coadministración de medicamentos que inhibían la BCRP, incluidos los que contienen elbasvir o grazoprevir, pueden producir un aumento de los niveles de plasma de simvastatina y un mayor riesgo de padecer una miopatía (ver secciones 4.2 y 4.4).

Otras estatinas y fibratos

El gemfibrozilo aumenta la AUC del ácido de simvastatina 1,9 veces, posiblemente debido a la inhibición de la vía de glucuronidación. El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta significativamente por el uso concomitante de gemfibrozilo con simvastatina. El riesgo de rabdomiolisis también aumenta en pacientes que reciben de forma concomitante otros fibratos o estatinas. Por tanto, la coadministración de Cholib con gemfibrozilo, otros fibratos o estatinas está contraindicada (ver sección 4.3).

Niacina (ácido nicotínico)

Algunos casos de miopatía/rabdomiolisis se han asociado con la administración concomitante de estatinas y niacina (ácido nicotínico) a dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día), sabiéndose que la niacina y las estatinas pueden causar miopatía cuando se administran solas.

Los médicos que estén considerando la terapia combinada con Cholib y dosis modificadora de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico) o medicamentos que contengan niacina deben ponderar

cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos, y deben supervisar cuidadosamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de dolor de masa muscular, dolor a la palpación o debilidad, especialmente durante los meses iniciales de la terapia y cuando se aumente la dosis de cualquiera de los medicamentos.

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía, incluida rabdomiolisis, puede aumentar por la administración concomitante de ácido fusídico con estatinas. La coadministración de esta combinación puede ocasionar el aumento de las concentraciones en plasma de ambos agentes. El mecanismo de la interacción (ya sea por su farmacodinámica, su farmacocinética, o por ambos) todavía se desconoce. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluidas varias muertes) en pacientes a los que se administraba esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico es necesario, debe interrumpirse el tratamiento con Cholib mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. (Ver también sección 4.4).

Zumo de pomelo

El zumo de pomelo inhibe el CYP 3A4. La ingesta simultánea de grandes cantidades (más de 1 litro al día) de zumo de pomelo y simvastatina ocasionó un aumento de 7 veces en la exposición del plasma al ácido de simvastatina. La ingesta de 240 ml de zumo de pomelo por la mañana y simvastatina por la noche también ocasionó un aumento de 1,9 veces en la exposición del plasma al ácido de simvastatina. La ingesta de zumo de pomelo durante el tratamiento con Cholib debe por consiguiente evitarse.

Colchicina

Se han notificado casos de miopatía y rabdomiolisis con la administración simultánea de colchicina y simvastatina en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto, se recomienda una estrecha supervisión clínica de los pacientes que tomen colchicina y Cholib.

Antagonistas de la vitamina K

Los fenofibratos y la simvastatina potencian los efectos de los antagonistas de la vitamina K y pueden aumentar el riesgo de sangrado. Se recomienda que la dosis de estos anticoagulantes orales se reduzca aproximadamente un tercio al inicio del tratamiento y que posteriormente se ajuste de forma gradual si es necesario de acuerdo con los valores de INR (cociente normalizado internacional). La INR debe determinarse antes de empezar el tratamiento con Cholib y con suficiente frecuencia durante la etapa inicial para asegurarse de que no se produce una alteración significativa de la INR. Una vez que se ha documentado una INR estable, se puede supervisar a los intervalos habitualmente recomendados para pacientes que toman estos anticoagulantes orales. Si se cambia o interrumpe la dosis de Cholib, debe repetirse el mismo procedimiento. La terapia con Cholib no se ha asociado con sangrado en pacientes que no toman anticoagulantes.

Glitazonas

Se han notificado algunos casos de reducción paradójica reversible del HDL-C durante la administración concomitante de fenofibrato y glitazonas. Por tanto, se recomienda supervisar el HDL-C si se coadministra Cholib con una glitazona e interrumpir una de las terapias si el HDL-C es demasiado bajo.

Rifampicina

Como la rifampicina es un potente inductor del CYP 3A4 que interfiere con el metabolismo de la simvastatina, los pacientes que emprenden una terapia a largo plazo con rifampicina (por ej., el tratamiento de la tuberculosis) pueden experimentar una pérdida de eficacia de la simvastatina. En voluntarios normales, la exposición del plasma al ácido de simvastatina disminuyó en un 93% por la administración simultánea de rifampicina.

Efectos sobre la farmacocinética de otros medicamentos

El fenofibrato y la simvastatina no son inductores ni inhibidores del CYP 3A4. Por consiguiente, no se espera que Cholib afecte a las concentraciones en plasma de sustancias metabolizadas mediante el CYP 3A4.

El fenofibrato y la simvastatina no son inhibidores del CYP 2D6, CYP 2E1 o CYP 1A2. El fenofibrato es un inhibidor de leve a moderado del CYP 2C9 y un inhibidor débil del CYP 2C19 y el CYP 2A6.

Los pacientes a quienes se coadministra Cholib y fármacos metabolizados por el CYP 2C19, CYP 2A6 o especialmente CYP 2C9 con un índice terapéutico estrecho deben supervisarse cuidadosamente y, si es necesario, se recomienda ajustar la dosis de estos medicamentos.

Interacción entre la simvastatina y el fenofibrato

Los efectos de la administración repetida de fenofibrato sobre la farmacocinética de una o varias dosis de simvastatina se han investigado en dos estudios pequeños ($n=12$) seguido de uno de mayor tamaño ($n=85$) con sujetos sanos.

En un estudio la AUC del ácido de simvastatina (SVA), un metabolito activo principal de la simvastatina, se redujo en un 42% (90% CI 24%-56%) cuando se combinó una única dosis de simvastatina 40 mg con la administración repetida de fenofibrato 160 mg. En el otro estudio [Bergman et al, 2004] la coadministración repetida de simvastatina 80 mg y fenofibrato 160 mg ocasionó una reducción de la AUC de la SVA del 36% (90% CI 30%-42%). En el estudio de mayor tamaño, se observó una reducción del 21% (90% CI 14%-27%) de la AUC de la SVA después de la coadministración repetida de simvastatina 40 mg y fenofibrato 145 mg por la noche. Este valor no era significativamente diferente de la reducción del 29% (90% CI 22%-35%) de la AUC de la SVA observada cuando la coadministración se hacía con una diferencia de 12 horas: simvastatina 40 mg por la noche y fenofibrato 145 mg por la mañana.

No se investigó si el fenofibrato tenía algún efecto sobre los demás metabolitos activos de la simvastatina.

Se desconoce el mecanismo exacto de interacción. En los datos clínicos disponibles, el efecto de la reducción del LDL-C no se consideró significativamente diferente al de la monoterapia de simvastatina cuando se controla el LDL-C en el momento de iniciar el tratamiento.

La administración repetida de simvastatina 40 o 80 mg, la mayor dosis registrada, no afectó a los niveles en plasma de ácido fenofíbrico en estado estacionario.

Las recomendaciones de prescripción para sustancias que interaccionan se resumen en la tabla siguiente (ver también secciones 4.2 y 4.3).

Sustancias que interaccionan	Recomendaciones de prescripción
Inhibidores potentes del CYP 3A4 : Itraconazol Ketoconazol Fluconazol Posaconazol Eritromicina Clarithromicina Telitromicina Inhibidores de la proteasa del VIH (por ej., nelfinavir) Nefazodona Cobicistat	Contraindicados con Cholib
Danazol Ciclosporina	Contraindicados con Cholib
Gemfibrozilo, otras estatinas y fibratos	Contraindicados con Cholib
Amiodarona Verapamilo Diltiazem	No exceder un comprimido de Cholib 145 mg/20 mg por día, a menos que el beneficio clínico compense el riesgo

Sustancias que interaccionan	Recomendaciones de prescripción
Amlodipino	
Elbasvir <u>Grazoprevir</u>	No exceder un comprimido de Cholib 145 mg/20 mg por día
Glecaprevir Pibrentasvir	Contraindicado con Cholib
Niacina (ácido nicotínico) ≥ 1 g/día	Evitar usar con Cholib a menos que el beneficio clínico compense el riesgo Supervisar a los pacientes en busca de signos y síntomas de dolor de masa muscular, dolor a la palpación o debilidad
Ácido fusídico	Se debe supervisar rigurosamente a los pacientes. Se deberá considerar una interrupción temporal del tratamiento con Cholib
Zumo de pomelo	Evitar mientras se toma Cholib
Antagonistas de la vitamina K	Ajustar la dosis de estos anticoagulantes orales de acuerdo con la supervisión del INR
Glitazonas	Supervisar el HDL-C e interrumpir alguna de las terapias (glitazona o Cholib) si el HDL-C es demasiado bajo

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Cholib

Como la simvastatina está contraindicada durante el embarazo (ver a continuación), Cholib está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Fenofibrato

No existen datos adecuados sobre la utilización de fenofibrato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado efectos embriotóxicos a dosis en el rango de toxicidad maternal (ver sección 5.3). El riesgo potencial en humanos es desconocido. Por tanto, el fenofibrato solo debe usarse durante el embarazo tras sopesar cuidadosamente los beneficios y los riesgos.

Simvastatina

La simvastatina está contraindicada durante el embarazo. No se ha establecido su seguridad en mujeres embarazadas. El tratamiento maternal con simvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato que es un precursor de la biosíntesis del colesterol. Por estos motivos, la simvastatina no debe utilizarse en mujeres que estén embarazadas, pretendan quedarse embarazadas o que sospechen que podrían estarlo. El tratamiento con simvastatina debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se haya determinado que la mujer no está embarazada.

Lactancia

Se desconoce si el fenofibrato, la simvastatina y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Por tanto, la coadministración de Cholib está contraindicada durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

Se han observado efectos reversibles sobre la fertilidad en animales (ver sección 5.3). No existen datos clínicos sobre la fertilidad en relación con el uso de Cholib.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del fenofibrato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Se ha notificado mareo raramente en la experiencia tras la comercialización con simvastatina. Esta reacción adversa deberá tenerse en cuenta al conducir vehículos o utilizar máquinas durante el tratamiento con Cholib.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a fármacos notificadas con mayor frecuencia durante la terapia con Cholib son aumento de creatinina en sangre, infección del tracto respiratorio superior, aumento del recuento de plaquetas, gastroenteritis y aumento de la alanina aminotransferasa.

Tabla de reacciones adversas

Durante cuatro ensayos clínicos doble ciego con una duración de 24 semanas, 1 237 pacientes recibieron tratamiento con fenofibrato y simvastatina coadministrados. En un análisis combinado de estos cuatro ensayos, la tasa de abandono por reacciones adversas derivadas del tratamiento fue del 5,0% (51 sujetos de 1012) después de 12 semanas de tratamiento con fenofibrato y simvastatina 145 mg/20 mg por día y 1,8% (4 sujetos de 225) después de 12 semanas de tratamiento con fenofibrato y simvastatina 145 mg/40 mg por día.

Las reacciones adversas derivadas del tratamiento notificadas en pacientes que recibían coadministración de fenofibrato y simvastatina se incluyen a continuación según sistema de clasificación de órganos y frecuencia.

Las reacciones adversas de Cholib están en línea con lo que se sabe de sus dos principios activos: fenofibrato y simvastatina.

La frecuencia de las reacciones adversas se indican de acuerdo con lo siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas observadas con la coadministración de fenofibrato y simvastatina (Cholib)

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, gastroenteritis	frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Recuento plaquetario elevada	frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa elevada	frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis y eczema	poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Creatinina elevada en sangre (ver secciones 4.3 y 4.4)	muy frecuentes

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Creatinina elevada en sangre: el 10% de los pacientes experimentaron un aumento de la creatinina desde el valor inicial superior a 30 µmol/l con fenofibrato y simvastatina administrados de forma conjunta frente al 4,4% con monoterapia de estatina. El 0,3% de los pacientes que recibían la coadministración experimentaron aumentos clínicamente relevantes de la creatinina hasta valores ≥ 200 µmol/l.

Información adicional sobre los principios activos individuales de la combinación de dosis fija

Las reacciones adversas adicionales asociadas con el uso de los medicamentos que contienen simvastatina o fenofibrato observadas en los ensayos clínicos y la experiencia tras la comercialización que pueden producirse con Cholib se incluyen a continuación. Las categorías de frecuencias se basan en la información disponible en la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de simvastatina y fenofibrato disponibles en la UE.

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas (fenofibrato)	Reacciones adversas (simvastatina)	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hemoglobina disminuida Reducción del recuento de leucocitos		rara
		Anemia	rara
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad		rara
		Reacción anafiláctica	muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Diabetes mellitus****	no conocida
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	muy rara
		Trastorno del sueño, incluyendo pesadillas, depresión	no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		poco frecuentes
		Parestesia, mareo, neuropatía periférica	rara
		Alteración de la memoria/pérdida de memoria	rara
		Miastenia grave	no conocida
Trastornos oculares		Visión borrosa, alteración visual	rara
		Miastenia ocular	no conocida
Trastornos vasculares	Tromboembolia (embolia pulmonar, trombosis venosa profunda)*		poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Enfermedad pulmonar intersticial	no conocida
Trastornos gastrointestinales	Síntomas y signos gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia)		frecuentes
	Pancreatitis*		poco frecuentes
		Estreñimiento, dispepsia	rara
Trastornos hepatobiliares	Transaminasas elevadas		frecuentes
	Colelitiasis		poco frecuentes
	Complicaciones de la colelitiasis (por ej., colecistitis, colangitis, cólico biliar, etc.)		no conocida
		Gamma glutamiltransferasa elevada	rara
		Hepatitis/ictericia Insuficiencia hepática	muy rara

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas (fenofibrato)	Reacciones adversas (simvastatina)	Frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones cutáneas graves (por ejemplo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, etc.)		no conocida
	Hipersensibilidad cutánea (por ej., erupción, prurito, urticaria)		poco frecuentes
	Alopecia		rara
	Reacciones de fotosensibilidad		rara
		Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa ***	rara
		Erupciones liquenoides medicamentosas	muy rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Trastornos musculares (por ej., mialgia, miositis, espasmos musculares y debilidad)		poco frecuentes
	Rabdomiolisis con o sin fallo renal (ver sección 4.4),		rara
		Miopatía** Miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección 4.4) Tendinopatía	rara no conocida
		Rotura muscular	muy rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción sexual		poco frecuentes
		Disfunción eréctil	no conocida
		Ginecomastia	muy rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia	rara
Exploraciones complementarias	Nivel de homocisteína elevado en sangre (ver sección 4.4)*****		muy frecuente
	Urea elevada en sangre		rara
		Fosfatasa alcalina elevada en sangre	rara
		Nivel de creatinfosfoquinasa elevada en sangre	rara
		Hemoglobina glucosilada elevada	no conocida
		Glucosa elevada en sangre	no conocida

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Pancreatitis

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

Tromboembolismo

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

Miopatía

** En un ensayo clínico, se produjo miopatía frecuentemente en pacientes tratados con simvastatina 80 mg/día frente a los pacientes tratados con 20 mg/día (1,0% frente a 0,02%, respectivamente).

Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa

*** Se ha notificado raramente un síndrome de hipersensibilidad medicamentosa aparente que incluye alguna de las características siguientes: angioedema, síndrome tipo lupus, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, velocidad de sedimentación de glóbulos rojos (ESR) aumentada, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubefacción, disnea y malestar general.

Diabetes mellitus

**** Diabetes mellitus: Los pacientes en riesgo (glucosa en ayunas 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deben supervisarse tanto clínica como bioquímicamente según las directrices nacionales.

Aumento del nivel de homocisteína en sangre

***** En el estudio FIELD, el aumento medio en el nivel de homocisteína en sangre en pacientes tratados con fenofibrato fue de 6,5 µmol/l y era reversible al interrumpir el tratamiento de fenofibrato.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Cholib

No se conoce ningún antídoto específico. Si se sospecha de sobredosis, se deben tomar medidas de tratamiento de los síntomas y de soporte, según sea necesario.

Fenofibrato

Solo se han notificado casos anecdóticos de sobredosis con fenofibrato. En la mayoría de los casos, no se notificaron síntomas de sobredosis. El fenofibrato no se puede eliminar por hemodiálisis.

Simvastatina

Se han notificado unos pocos casos de sobredosis con simvastatina; la dosis máxima administrada fue de 3,6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. No existe tratamiento específico en caso de sobredosis. En este caso, se deben tomar medidas de tratamiento de los síntomas y de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes modificadores de los lípidos, Inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros modificadores de lípidos, código ATC: C10BA04

Mecanismo de acción

Fenofibrato

El fenofibrato es un derivado del ácido fíbrico cuyos efectos modificadores de lípidos notificados en humanos están mediados por la activación del receptor activado por el peroxisoma proliferador tipo alfa (PPAR α).

A través de la activación del PPAR α , el fenofibrato activa la producción de lipoproteína lipasa y reduce la producción de apoproteína CIII. La activación del PPAR α induce además un aumento en la síntesis de las apoproteínas AI y AII.

Simvastatina

La simvastatina, que es una lactona inactiva, se hidroliza en el hígado en la correspondiente forma activa beta-hidroxiácido que tiene una potente actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa (3 hidroxi-3 metilglutaril CoA reductasa). Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, un paso temprano y limitador de la velocidad de la biosíntesis del colesterol.

Cholib:

Cholib contiene fenofibrato y simvastatina, que tienen diferentes modos de acción tal como se ha descrito anteriormente.

Efectos farmacodinámicos

Fenofibrato

Los estudios con fenofibrato en fracciones de lipoproteínas muestran disminuciones de los niveles de colesterol LDL y VLDL (VLDL-C). Los niveles de HDL-C con frecuencia aumentan. Los triglicéridos LDL y VLDL se reducen. El efecto global es una disminución de la relación de lipoproteínas de baja y muy baja densidad respecto a las lipoproteínas de alta densidad.

El fenofibrato también tiene un efecto uricosúrico que ocasiona una reducción de los niveles de ácido úrico de aproximadamente el 25%.

Simvastatina

Se ha demostrado que la simvastatina reduce las concentraciones de LDL-C tanto normales como elevadas. El LDL se forma a partir de proteína de densidad muy baja (VLDL) y se cataboliza predominantemente por el receptor de LDL de alta afinidad. El mecanismo del efecto reductor del LDL de la simvastatina puede implicar tanto una reducción de la concentración de VLDL y la inducción del receptor LDL, occasionando una reducción de la producción y un aumento del catabolismo del LDL-C. La apolipoproteína B también cae sustancialmente durante el tratamiento con simvastatina. Además, la simvastatina aumenta moderadamente el HDL-C y reduce los TG en plasma. Como resultado de estos cambios, se reducen las proporciones de TC a HDL-C y de LDL-C a HDL-C.

Cholib

Los efectos respectivos de la simvastatina y el fenofibrato son complementarios.

Seguridad y eficacia clínicas

Cholib

Se llevaron a cabo cuatro estudios clínicos pivotales. En conjunto, 7.583 sujetos con dislipidemia mixta iniciaron un periodo de prueba de 6 semanas con estatinas. De estos, 2.474 sujetos se

aleatorizaron para el tratamiento de 24 semanas, 1.237 sujetos recibieron fenofibrato y simvastatina coadministrados y 1.230 sujetos recibieron monoterapia de estatina siempre administrada por la noche.

Tipo de estatina y dosis utilizada:

Estudio	Periodo de prueba de 6 semanas con estatina	Semana 0 a semana 12		Semana 12 a semana 24	
		Monoterapia de estatina	Fenofibrato/simvastatina en combinación	Monoterapia de estatina	Fenofibrato/simvastatina en combinación
0501	simvastatina 20 mg	simvastatina 40 mg	simvastatina 20 mg	simvastatina 40 mg	simvastatina 40 mg
0502	simvastatina 40 mg	simvastatina 40 mg	simvastatina 40 mg	simvastatina 40 mg	simvastatina 40 mg
0503	atorvastatina 10 mg	atorvastatina 10 mg	simvastatina 20 mg	atorvastatina 20 mg	simvastatina 40 mg
0504	pravastatina 40 mg	pravastatina 40 mg	simvastatina 20 mg	pravastatina 40 mg	simvastatina 40 mg

Cholib 145/40

En el estudio 0502, se evaluó una dosis constante de una combinación de fenofibrato-simvastatina y comparador de estatina durante el periodo de doble ciego de 24 semanas. El criterio principal de eficacia fue la superioridad de la combinación de fenofibrato 145 y simvastatina 40 mg respecto a simvastatina 40 mg en disminución de TG y LDL-C, y aumento del HDL-C a las 12 semanas.

A las 12 y a las 24 semanas, la combinación de fenofibrato 145 mg y simvastatina 40 mg (F145/S40) mostró superioridad sobre la simvastatina 40 mg (S40) respecto a la reducción de TG y aumento del HDL-C.

La combinación F145/S40 mostró superioridad sobre la S40 respecto a la reducción del LDL-C únicamente a las 24 semanas con una reducción adicional no significativa del 1,2% del LDL-C a las 12 semanas y una reducción estadísticamente significativa del 7,2% a las 24 semanas.

Cambio porcentual de TG, LDL-C y HDL-C desde el valor inicial a las 12 y 24 semanas Muestra completa de sujetos de análisis				
Parámetro de lípidos (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 (N=219) (N=221)	Simva 40 (N=219)	Comparación del tratamiento*	Valor P
Después de 12 semanas	% Cambio Media (SD)			
TG	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
LDL-C	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
HDL-C	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
Después de 24 semanas	% Cambio Media (SD)			
TG	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
LDL-C	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
HDL-C	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

*La comparación del tratamiento consiste en la diferencia entre las medias LS de Feno 145 + Simva 40 y Simva 40, así como el intervalo de confianza del 95% correspondiente.

Los resultados de los parámetros biológicos de interés a las 24 semanas se muestran en la siguiente tabla. F145/S40 demostró una superioridad estadísticamente significativa en todos los parámetros excepto en el aumento de ApoA1.

ANCOVA (análisis de la covarianza) del cambio porcentual de TC, colesterol no HDL, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI y fibrinógeno respecto a los valores iniciales a las 24 semanas – Muestra completa de sujetos de análisis

Parámetro	Grupo de tratamiento	N	Medias (SD)*	Comparación del tratamiento*	Valor P
TC (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-4,95 (18,59) 1,69 (20,45)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
Colesterol no HDL (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-7,62 (23,94) 2,52 (26,42)	-10,33 (-14,94; -5,72)	<0,001
Apo AI (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	5,79 (15,96) 4,02 (13,37)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084
Apo B (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-2,95 (21,88) 6,04 (26,29)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
Apo B/Apo AI	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
Fibrinógeno* (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

*La comparación del tratamiento consiste en la diferencia entre las medias LS de Feno 145 + Simva 40 y Simva 40, así como el intervalo de confianza del 95% correspondiente. LS (media de mínimos cuadrados) SD (desviación estándar)

Cholib 145/20

El estudio 0501 evaluó 2 dosis diferentes de la combinación de fenofibrato-simvastatina en comparación con simvastatina 40 mg durante un periodo de doble ciego de 24 semanas. El criterio principal de eficacia fue la superioridad de la combinación de fenofibrato 145 y simvastatina 20 mg respecto a simvastatina 40 mg en disminución de TG y aumento del HDL-C y no inferioridad para la disminución del LDL-C a las 12 semanas.

Cambio porcentual medio desde los valores iniciales a las 12 semanas Muestra completa de sujetos de análisis				
Parámetro	Feno 145+Simva 20 (N=493) Media (SD)	Simva 40 (N=505) Media (SD)	Comparación del tratamiento*	Valor P
TG (mmol/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
LDL-C (mmol/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	NA
HDL-C (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
TC (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Colesterol no HDL (mmol/l)	-9,79 (21,32)	-9,79 (20,14)	-0,11 (-2,61; 2,39)	0,931
Apo AI (g/l)	3,97 (13,15)	0,94 (13,03)	2,98 (1,42; 4,55)	<0,001
Apo B (g/l)	-6,52 (21,12)	-7,97 (17,98)	1,22 (-1,19; 3,63)	0,320
Apo B/Apo AI	-8,49 (24,42)	-7,94 (18,96)	-0,73 (-3,44; 1,97)	0,595
Fibrinógeno (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	<0,001

*Comparación del tratamiento: diferencia entre las medias LS de Feno 145 + Simva 20 y Simva 40, así como el intervalo de confianza del 95% asociado

Después de las primeras 12 semanas de tratamiento, la combinación de fenofibrato 145 mg y simvastatina 20 mg demostró superioridad respecto a la simvastatina 40 mg respecto a la reducción de TG y aumento del HDL-C, pero no cumplió los criterios de no inferioridad respecto al LDL-C. La combinación de fenofibrato 145 mg con simvastatina 20 mg demostró una superioridad estadísticamente significativa en el aumento de apoA1, así como disminución del fibrinógeno en comparación con la simvastatina 40 mg.

Estudio de apoyo

El ensayo sobre lípidos Acción para Controlar el Riesgo Cardiovascular en la Diabetes (ACCORD por su acrónimo en inglés de Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) fue un estudio aleatorizado controlado con placebo de 5.518 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con fenofibrato además de simvastatina. La terapia de fenofibrato más simvastatina no mostró diferencias significativas en comparación con la monoterapia con simvastatina en el criterio de valoración primario compuesto de infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal y muerte cardiovascular (cociente de riesgo [HR] 0,92; 95% CI 0,79-1,08, p=0,32; reducción del riesgo absoluto: 0,74%). En el subgrupo preespecificado de pacientes dislipidémicos, definidos como los incluidos en el tercil inferior de HDL-C ($\leq 34 \text{ mg/dl}$ o $0,88 \text{ mmol/l}$) y el tercil superior de TG ($\geq 204 \text{ mg/dl}$ o $2,3 \text{ mmol/l}$) en el valor inicial, la terapia de fenofibrato más simvastatina demostró una reducción relativa del 31% en comparación con la monoterapia de simvastatina para el criterio de valoración principal compuesto (cociente de riesgo [HR] 0,69; 95% CI 0,49-0,97, p=0,03; reducción del riesgo absoluto: 4,95%). El análisis de otro grupo preespecificado identificó una interacción del tratamiento por sexo estadísticamente significativa (p=0,01) que indicaba un posible beneficio del tratamiento de la terapia combinada en hombres (p=0,037) pero un riesgo potencialmente superior para el criterio de valoración principal en las mujeres tratadas con la terapia combinada en comparación con la monoterapia de simvastatina (p=0,069). Esto no se observó en el anteriormente mencionado subgrupo de pacientes con dislipidemia pero tampoco existía clara evidencia del beneficio en mujeres dislipidémicas tratadas con fenofibrato además de simvastatina, y no se pudo excluir un posible efecto nocivo en este subgrupo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Cholib en los diferentes grupos de la población pediátrica con dislipidemia combinada (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los cocientes de las medias geométricas y los 90% CI de la comparación de AUC, AUC(0-t) y C_{máx} de los metabolitos activos, el ácido fenofílico y el ácido de simvastatina, de la combinación de dosis fija de Cholib 145 mg/20 mg comprimidos y la coadministración de los comprimidos separados de 145 mg de fenofibrato y 20 mg de simvastatina tal como se utilizan en el programa clínico, estuvieron todos dentro del intervalo de bioequivalencia de 80-125%.

El nivel máximo en plasma de la media geométrica (C_{máx}) de la simvastatina original inactiva fue de 2,7 ng/ml para la combinación de dosis fija de comprimidos Cholib 145 mg/20 mg y 3,9 ng/ml para la coadministración de los comprimidos separados de 145 mg de fenofibrato y 20 mg de simvastatina tal como se utilizan en el programa clínico.

Los cocientes de las medias geométricas y los 90% CI para la comparación de la exposición del plasma (AUC y AUC(0-t)) a la simvastatina tras la administración de la combinación de dosis fija de comprimidos Cholib 145 mg/20 mg y tras la coadministración de los comprimidos separados de 145 mg de fenofibrato y 20 mg de simvastatina tal como se utilizan en el programa clínico, estuvieron dentro del intervalo de bioequivalencia de 80-125%.

Absorción

Las concentraciones máximas en plasma (C_{máx}) de fenofibrato tienen lugar en un plazo de 2 a 4 horas después de la administración oral. Las concentraciones en plasma son estables durante el tratamiento continuo en cualquier individuo dado.

El fenofibrato es insoluble en agua y debe tomarse con comida para facilitar su absorción. El uso de fenofibrato micronizado y tecnología NanoCrystal® para la formulación del comprimido de 145 mg de fenofibrato mejora su absorción.

Al contrario que en formulaciones anteriores del fenofibrato, la concentración máxima en plasma y la exposición global de esta formulación es independiente de la ingesta de alimentos.

Un estudio sobre el efecto de los alimentos en relación con la administración de esta formulación de los comprimidos de 145 mg de fenofibrato a sujetos masculinos y femeninos sanos en condiciones de ayuno y con una comida rica en grasas indicó que la exposición (AUC y $C_{\text{máx}}$) al ácido fenofíbrico no se ve afectada por los alimentos.

Por tanto, el fenofibrato de Cholib se puede tomar con o sin alimentos.

Los estudios cinéticos realizados tras la administración de una sola dosis y el tratamiento continuo han demostrado que el fármaco no se acumula.

La simvastatina es una lactona inactiva que se hidroliza rápidamente *in vivo* al beta-hidroxiácido correspondiente, un inhibidor potente de la HMG-CoA reductasa. La hidrólisis tiene lugar principalmente en el hígado; la tasa de hidrólisis en el plasma humano es muy baja.

La simvastatina se absorbe bien y sufre una extensa extracción hepática de primer paso. La extracción en el hígado depende del flujo sanguíneo hepático. El hígado es el sitio principal de acción de la forma activa. Se detectó que la disponibilidad del beta-hidroxiácido para la circulación sistémica tras una dosis oral de simvastatina era inferior al 5% de la dosis. La concentración máxima en plasma de inhibidores activos se alcanza aproximadamente en un plazo de 1 a 2 horas después de la administración de simvastatina. La ingesta simultánea de alimentos no afecta a la absorción.

La farmacocinética de una sola o varias dosis de simvastatina demostró que no se producía acumulación del medicamento después de varias dosis.

Distribución

El ácido fenofíbrico está fuertemente fijado a la albúmina en plasma (más de 99%).

La fijación a la proteína de la simvastatina y su metabolito activo es > 95%.

Biotransformación y eliminación

Tras la administración oral, el fenofibrato es rápidamente hidrolizado por las esterasas en su metabolito activo, el ácido fenofíbrico. No se puede detectar fenofibrato sin modificar en el plasma. El fenofibrato no es un sustrato para el CYP 3A4. El metabolismo microsomal hepático no está involucrado.

El fármaco se excreta principalmente en la orina. La casi totalidad del producto se elimina en 6 días. El fenofibrato se elimina principalmente en forma de ácido fenofíbrico y de su derivado glucuroconjungado. En pacientes de edad avanzada, no se modifica el aclaramiento del plasma total aparente del ácido fenofíbrico.

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

Semivida plasmática media: la semivida plasmática de eliminación del ácido fenofíbrico es de aproximadamente 20 horas.

La simvastatina es un sustrato del citocromo CYP 3A4 y de la BCRP transportadora de flujo de salida.. Los hepatocitos recogen activamente la simvastatina mediante el transportador OATP1B1. Los principales metabolitos de la simvastatina presentes en el plasma humano son el beta-hidroxiácido y cuatro metabolitos activos adicionales. Despues de una dosis oral de simvastatina radioactiva para el

hombre, el 13% de la radioactividad fue excretada en la orina y el 60% en las heces en un plazo de 96 horas. La cantidad recuperada en las heces representa equivalentes del medicamento absorbido excretados en la bilis así como medicamento no absorbido. Tras una inyección intravenosa del metabolito beta-hidroxiácido, tiene una semivida media de 1,9 horas. Una media de solo el 0,3% de la dosis intravenosa se excretó a través de la orina como inhibidores.

Los efectos de la administración repetida de fenofibrato sobre la farmacocinética de una o varias dosis de simvastatina se han investigado en dos estudios pequeños ($n=12$) seguido de uno de mayor tamaño ($n=85$) con sujetos sanos.

En un estudio la AUC del ácido de simvastatina (SVA), un metabolito activo principal de la simvastatina, se redujo en un 42% (90% CI 24%-56%) cuando se combinó una única dosis de simvastatina 40 mg con la administración repetida de fenofibrato 160 mg. En el otro estudio [Bergman et al, 2004] la coadministración repetida de simvastatina 80 mg y fenofibrato 160 mg ocasionó una reducción de la AUC de la SVA del 36% (90% CI 30%-42%). En el estudio de mayor tamaño, se observó una reducción del 21% (90% CI 14%-27%) de la AUC de la SVA después de la coadministración repetida de simvastatina 40 mg y fenofibrato 145 mg por la noche. Este valor no era significativamente diferente de la reducción del 29% (90% CI 22%-35%) de la AUC de la SVA observada cuando la coadministración se hacía con una diferencia de 12 horas: simvastatina 40 mg por la noche y fenofibrato 145 mg por la mañana.

No se investigó si el fenofibrato tenía algún efecto sobre los demás metabolitos activos de la simvastatina. Se desconoce el mecanismo exacto de interacción. En los datos clínicos disponibles, el efecto de la reducción del LDL-C no se consideró significativamente diferente al de la monoterapia de simvastatina cuando se controla el LDL-C en el momento de iniciar el tratamiento.

La administración repetida de simvastatina 40 o 80 mg, la mayor dosis registrada, no afectó a los niveles en plasma de ácido fenofíbrico en estado estacionario.

Poblaciones especiales

Los portadores del gen SLCO1B1 alelo c.521T>C tienen una menor actividad de OATP1B1. La exposición media (AUC) del metabolito activo principal, el ácido de simvastatina, es del 120% en portadores del alelo C heterocigoto (CT) y del 221% en los portadores del homocigoto (CC) respecto a la exposición de los pacientes que tienen el genotipo más habitual (TT). El alelo C tiene una frecuencia del 18% en la población europea. En los pacientes con polimorfismo SLCO1B1 existe un riesgo de una mayor exposición a la simvastatina, que puede ocasionar un mayor riesgo de rabdomiolisis (ver sección 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios preclínicos con la combinación de dosis fija de Cholib.

Fenofibrato

Los estudios de toxicidad aguda no han proporcionado información relevante sobre la toxicidad específica del fenofibrato.

En un estudio oral no clínico de tres meses en ratas con ácido fenofíbrico, el metabolito activo del fenofibrato, se observó toxicidad en los músculos esqueléticos (especialmente en los ricos en miofibras lentas oxidativas de tipo I), así como degeneración cardiaca, anemia y disminución del peso corporal a niveles de exposición ≥ 50 veces la exposición humana para la toxicidad esquelética y > 15 veces para la cardiomotoxicidad.

Se notificaron erosiones y úlceras reversibles en el tracto gastrointestinal en perros tratados durante 3 meses a exposiciones de aproximadamente 7 veces la AUC clínica.

Los estudios sobre la mutagenicidad del fenofibrato han sido negativos.

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

Los estudios en ratones, ratas y conejos no revelaron ningún efecto teratogénico. Se observaron efectos embriotóxicos a dosis en el rango de toxicidad maternal. A dosis altas se observaron prolongación del periodo de gestación y dificultades en el parto.

No se detectaron efectos sobre la fertilidad en los estudios de toxicidad reproductiva no clínicos realizados con el fenofibrato. No obstante se observaron hipospermia reversible y vacuolización testicular así como inmadurez de los ovarios en un estudio de toxicidad de repetición de dosis con ácido fenofíbrico en perros jóvenes.

Simvastatina

Basándose en estudios convencionales en animales relativos a la farmacodinámica, la toxicidad de dosis repetida, la genotoxicidad y la carcinogenicidad, no existen otros riesgos para el paciente que se puedan esperar por cuenta del mecanismo farmacológico. A las dosis máximas toleradas tanto para ratas como para conejos, la simvastatina no produjo malformaciones fetales y no tuvo efectos sobre la fertilidad, la función reproductiva o el desarrollo neonatal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Butil hidroxianisol (E320)
Monohidrato de lactosa
Laurilsulfato sódico
Almidón pregelatinizado (maíz)
Docusato sódico
Sacarosa
Ácido cítrico monohidratado (E330)
Hipromelosa (E464)
Crospovidona (E1202)
Esterato de magnesio (E572)
Celulosa microcristalina silicificada (compuesta de celulosa microcristalina y dióxido de silicio, coloidal anhidro)
Ácido ascórbico (E300)

Recubrimiento con película:

Alcohol de polivinilo, parcialmente hidrolizado (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Talco (E553b)
Lecitina (derivada de soja (E322))
Goma xantana (E415)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Amarillo anaranjado S (E110)

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters tipo Alu/Alu

Tamaños del envase: 10, 30 y 90 comprimidos recubiertos con película.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ireland

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/866/001-002
EU/1/13/866/005

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

Fecha de la primera autorización: 26 de agosto 2013
Fecha de la última renovación: 16 de mayo 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cholib 145 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido recubierto con película contiene 145 mg de fenofibrato y 40 mg de simvastatina.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Un comprimido recubierto con película contiene 194,7 mg de lactosa (como monohidrato), 145 mg de sacarosa y 0,8 mg de lecitina (derivada de soja (E322)).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película oval, biconvexo, de color rojo ladrillo, con la inscripción 145/40 en un lado. El diámetro es de aproximadamente 19,3 x 9,3 mm y el peso del comprimido es de unos 840 mg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cholib está indicado como terapia complementaria de dieta y ejercicio en pacientes adultos con alto riesgo cardiovascular con dislipidemia mixta para reducir los triglicéridos y aumentar los niveles de HDL-C, cuando los niveles de LDL-C están adecuadamente controlados con la correspondiente dosis de simvastatina en monoterapia.

4.2 Posología y forma de administración

Las causas secundarias de hiperlipidemia, como diabetes mellitus de tipo 2 no controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemia, enfermedad hepática obstructiva, tratamiento farmacológico (como estrógenos orales), alcoholismo, deben tratarse adecuadamente antes de considerar la terapia con Cholib, y los pacientes deben iniciar una dieta estándar para la reducción del colesterol y los triglicéridos que debe continuarse durante el tratamiento.

Posología

La dosis recomendada es un comprimido al día. Debe evitarse la ingesta de zumo de pomelo (ver sección 4.5).

La respuesta a la terapia debe supervisarse mediante la determinación de los valores lipídicos en suero (colesterol total (TC), LDL-C, triglicéridos (TG)).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario realizar un ajuste de dosis. Se recomienda la dosis habitual, excepto en casos de función renal disminuida con una tasa de filtración glomerular estimada < 60 ml/min/1,73 m² en los que Cholib está contraindicado (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal

Cholib está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave con una tasa de filtración glomerular estimada de < 60 ml/min/1,73 m² (ver sección 4.3).

Cholib debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve con una tasa de filtración glomerular estimada de 60 a 89 ml/min/1,73 m² (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

Cholib no se ha estudiado en pacientes con deterioro hepático y por tanto está contraindicado en esta población (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Cholib está contraindicado en niños y adolescentes hasta 18 años de edad. (ver sección 4.3).

Tratamiento concomitante

En pacientes a los que se administran medicamentos con elbasvir o grazoprevir de forma concomitante con Cholib, la dosis de simvastatina no debe exceder los 20 mg/día. (Ver secciones 4.4 y 4.5.)

Forma de administración

Cada comprimido debe tragarse entero con un vaso de agua. Los comprimidos no se deben aplastar ni masticar. Pueden ingerirse con o sin alimentos (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos, cacahuete, soja o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver también sección 4.4)
- Fotoalergia conocida o reacción fototóxica durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno
- Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes sin explicación de las transaminasas en suero
- Enfermedad conocida de la vesícula biliar
- Pancreatitis crónica o aguda a excepción de pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia grave
- Insuficiencia renal de moderada a grave (tasa de filtración glomerular estimada < 60 ml/min/1,73 m²)
- Administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (agentes que aumentan la AUC aproximadamente 5 veces o más) (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH [por ejemplo, nelfinavir], boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contengan cobicistat) (ver secciones 4.4 y 4.5)
- Administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina o danazol (ver secciones 4.4 y 4.5)
- Administración concomitante de glecaprevir, pibrentasvir, elbasvir o grazoprevir (ver sección 4.5)
- Población pediátrica (edad inferior a 18 años)
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6)
- Antecedentes personales de miopatía y/o rabdomiolisis con estatinas y/o fibratos o elevación confirmada de creatinfosfoquinasa 5 veces mayor que el límite superior de la normalidad (ULN) bajo el tratamiento previo con estatinas (ver sección 4.4)
- Administración simultánea de amiodarona, verapamilo, amlodipino o diltiazem (ver sección 4.5)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Músculos

Se ha notificado toxicidad músculoesquelética, incluyendo casos raros de rabdomiolisis con o sin fallo renal, con la administración de sustancias hipolipemiantes como fibratos y estatinas. Se sabe que el riesgo de miopatía con estatinas y fibratos está relacionado con la dosis de cada componente y de la naturaleza del fármaco.

Función reducida de las proteínas de transporte

La función reducida de las proteínas de transporte hepáticas OATP puede aumentar la exposición sistémica de simvastatina y aumentar el riesgo de miopatía y rabdomiolisis. La función reducida se puede producir como consecuencia de la inhibición ocasionada por medicamentos que interactúen (por ejemplo, ciclosporina) o en pacientes que sean portadores del genotipo SLCO1B1 c.521T>C.

Los pacientes que sean portadores del genotipo SLCO1B1 (c.521T>C) para una proteína OATP1B1 menos activa tienen una mayor exposición sistémica a la simvastatina y un mayor riesgo de miopatía. El riesgo de miopatía relacionada con una dosis alta de simvastatina (80 mg) es aproximadamente del 1 % en general, sin realizar pruebas genéticas. Según los resultados del ensayo SEARCH, los portadores del alelo C homocigótico (también llamado CC) tratados con 80 mg presentan un 15% de riesgo de miopatía en un plazo de un año, mientras que el riesgo en los portadores del alelo C herocigótico (CT) es del 1,5%. El riesgo correspondiente a pacientes que tienen el genotipo más común (TT) (ver sección 5.2) es del 0,3%.

Miopatía necrotizante inmunomedida (MNIM)

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomedida (MNIM), una miopatía autoinmune asociada al uso de estatinas. La MNIM se caracteriza por: debilidad muscular proximal y elevación de la creatina kinasa sérica, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas; anticuerpos anti HMG-CoA reductasa positivos; biopsia muscular que muestra una miopatía necrotizante; y mejora con agentes inmunosupresores. Pueden ser necesarias pruebas neuromusculares y serológicas adicionales. Puede ser necesario el tratamiento con agentes inmunosupresores. Considere cuidadosamente el riesgo de MNIM antes de iniciar el tratamiento con otra estatina. Si se inicia el tratamiento con otra estatina, se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de MNIM.

Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones de medicamentos

El riesgo de toxicidad muscular puede aumentar si se administra Cholib con otro fibrato, estatina, niacina, ácido fusídico u otras sustancias específicas concomitantes (para interacciones específicas ver sección 4.5). Los médicos que estén considerando la terapia combinada con Cholib y dosis modificadora de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico) o medicamentos que contengan niacina deben ponderar cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos, y deben supervisar cuidadosamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de dolor de masa muscular, dolor a la palpación o debilidad, especialmente durante los meses iniciales de la terapia y cuando se aumente la dosis de cualquiera de los medicamentos.

El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta significativamente por el uso simultáneo de simvastatina con inhibidores potentes del (CYP) 3A4 (ver secciones 4.3 y 4.5).

La simvastatina es un sustrato del transportador de flujo de salida de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). La administración concomitante de medicamentos que inhiben la BCRP (como elbasvir y grazoprevir) puede provocar un aumento de los niveles de plasma de la simvastatina y un mayor riesgo de padecer una miopatía; por lo tanto, debe plantearse la posibilidad de ajustar la dosis de simvastatina en función de la dosis prescrita. No se ha estudiado la administración conjunta de elbasvir y grazoprevir con simvastatina; no obstante, la dosis de simvastatina no debe exceder los 20 mg diarios en pacientes a los que se administran medicamentos concomitantes con otros que contengan elbasvir o grazoprevir (ver sección 4.5).

El riesgo de miopatía aumenta debido a los altos niveles de actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma (es decir, niveles plasmáticos elevados de simvastatina y ácido de simvastatina) que pueden producirse, en parte, a causa de fármacos interactuantes que interfieren en el metabolismo de la simvastatina o en las rutas del transportador (ver sección 4.5).

Cholib no debe administrarse junto con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluidas varias muertes) en pacientes a los que se administraba una estatina en combinación con ácido fusídico (ver sección 4.5). En los pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, deberá interrumpirse el tratamiento con estatinas mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se debe aconsejar al paciente que acuda inmediatamente a un médico si nota cualquier síntoma de debilidad muscular, dolor o dolor a la palpación.

El tratamiento con estatinas podrá reanudarse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria una administración prolongada de ácido fusídico sistémico, por ejemplo, para tratar infecciones graves, la necesidad de administrar conjuntamente Cholib y ácido fusídico únicamente debe considerarse para cada caso concreto y bajo una estrecha supervisión médica.

Medición de la creatincinasa

La creatincinasa no debe medirse después de un ejercicio extenuante o en presencia de cualquier otra causa plausible del aumento de la creatincinasa, ya que esto dificulta la interpretación del valor. Si los niveles de creatincinasa están elevados de forma significativa en el valor inicial ($> 5 \times \text{ULN}$), los niveles deben volver a medirse de 5 a 7 días después para confirmar los resultados.

Antes del tratamiento

Se debe advertir a todos los pacientes que inician la terapia, o cuya dosis de simvastatina se ha aumentado, del riesgo de miopatía y recomendarles que notifiquen inmediatamente cualquier dolor de masa muscular, dolor a la palpación o debilidad sin explicación.

Deben extremarse las precauciones en pacientes con factores que predispongan a la rabdomiolisis. Para poder establecer un valor inicial de referencia, debe medirse el nivel de creatincinasa antes de iniciar un tratamiento en las siguientes situaciones:

- Pacientes de edad avanzada ≥ 65 años
- Sexo femenino
- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo no controlado
- Hipoalbuminemia
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
- Abuso del alcohol

En tales situaciones, debe considerarse el riesgo del tratamiento en relación con el posible beneficio, y se recomienda la supervisión clínica.

Para poder establecer un valor inicial de referencia, se deben medir los niveles de creatinfosfoquinasa y realizar una supervisión clínica.

Si un paciente ha experimentado previamente una alteración muscular con un fibrato o una estatina, el tratamiento con un miembro diferente de la clase debe iniciarse con las debidas precauciones. Si los niveles de creatincinasa están elevados de forma significativa en el valor inicial ($> 5 \times \text{ULN}$), el tratamiento no debe iniciarse.

Si se sospecha de miopatía por cualquier otra razón, debe interrumpirse el tratamiento.

La terapia con Cholib debe interrumpirse temporalmente unos pocos días antes de una cirugía electiva importante y en caso de una situación médica o quirúrgica importante sobrevenida.

Trastornos hepáticos

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

Los niveles de transaminasas deben supervisarse antes de iniciar el tratamiento, cada 3 meses durante los 12 primeros meses de tratamiento y después periódicamente. Debe prestarse atención a los pacientes que desarrollen un aumento en los niveles de transaminasas y el tratamiento debe interrumpirse si los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) también conocida como transaminasa oxaloacética glutámica sérica (SGOT) y de alanina aminotransferasa (ALT), también conocida como transaminasa pirúvica glutámica sérica (SGPT) aumentan a más de 3 veces el límite superior del intervalo normal.

Cuando hay síntomas indicativos de hepatitis (por ej., ictericia, prurito) y las pruebas de laboratorio confirman el diagnóstico, debe interrumpirse la terapia con Cholib.

Cholib debe usarse con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol.

Pancreatitis

Se ha notificado pancreatitis en pacientes que toman fenofibrato (ver secciones 4.3 y 4.8). Esta aparición puede representar una falta de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia grave, un aumento inducido de las enzimas pancreáticas o un fenómeno secundario mediado por un cálculo en el tracto biliar o la formación de barro con obstrucción del conducto biliar común.

Función renal

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

Cholib debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve con una tasa de filtración glomerular estimada de 60 a 89 ml/min/1,73 m² (ver sección 4.2).

Se han notificado elevaciones reversibles de la creatinina en suero en pacientes que recibían fenofibrato en monoterapia o coadministrado con estatinas. Las elevaciones de la creatinina en suero fueron generalmente estables a lo largo del tiempo sin evidencia de aumentos continuados de la creatinina en suero con la terapia a largo plazo y tendían a volver al valor inicial tras interrumpirse el tratamiento.

Durante los ensayos clínicos, el 10% de los pacientes experimentaron un aumento de la creatinina desde el valor inicial superior a 30 µmol/l con fenofibrato y simvastatina coadministrados frente al 4,4% con monoterapia de estatina. El 0,3% de los pacientes que recibían la coadministración experimentaron aumentos clínicamente relevantes de la creatinina hasta valores > 200 µmol/l.

El tratamiento debe interrumpirse cuando el nivel de creatinina esté un 50% por encima del límite superior de la normalidad. Se recomienda medir la creatinina durante los 3 primeros meses tras el inicio del tratamiento y después periódicamente.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas y con fenofibrato, especialmente con terapia a largo plazo (ver sección 4.8). Entre las posibles características presentes se incluyen disnea, tos no productiva y deterioro general de la salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse la terapia con Cholib.

Diabetes mellitus

Algunas pruebas sugieren que la clase de las estatinas eleva la glucosa en sangre y, en algunos pacientes, con alto riesgo de sufrir diabetes en el futuro, puede producir un nivel de hiperglucemia al que corresponde un cuidado formal de la diabetes. Este riesgo, no obstante, se compensa con la reducción de riesgo vascular con estatinas y por tanto no debe ser motivo para detener el tratamiento

con estatinas. Los pacientes en riesgo (glucosa en ayunas 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deben supervisarse tanto clínica como bioquímicamente según las directrices nacionales.

Acontecimientos venotromboembólicos

En el estudio FIELD, se notificó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de embolia pulmonar (0,7% en el grupo de placebo frente al 1,1% del grupo de fenofibrato; p=0,022) y un aumento estadísticamente no significativo en trombosis venosa profunda (placebo 1,0% 48/4900 pacientes) frente al fenofibrato 1,4% (67/4895); p=0,074. El mayor riesgo de acontecimientos de trombosis venosa puede estar relacionado con el aumento del nivel de homocisteína, un factor de riesgo para la trombosis y otros factores no identificados. La importancia clínica de este dato no está clara. Por tanto, deben extremarse las precauciones con los pacientes con antecedentes de embolia pulmonar.

Miastenia grave

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes (ver sección 4.8). Cholib debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

Excipientes

Como este medicamento contiene lactosa, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, déficit total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Como este medicamento contiene sacarosa, los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

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

Este medicamento contiene amarillo anaranjado S (E110) que puede provocar reacciones de tipo alérgico.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con Cholib.

Interacciones relevantes para las monoterapias

Inhibidores del CYP 3A4

La simvastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4.

Diversos mecanismos pueden contribuir a posibles interacciones con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los medicamentos o los fitopreparados que inhiben determinadas enzimas (p. ej., CYP3A4) o las rutas del transportador (p. ej., OATP1B) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de simvastatina y ácido de simvastatina y pueden causar un aumento del riesgo de miopatía/rabdomiolisis.

Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rabdomiolisis incrementando la concentración de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma durante la terapia con simvastatina. Entre estos inhibidores se incluyen itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (por ej., nelfinavir), cobicistat y nefazodona.

La combinación con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (por ej., nelfinavir), cobicistat, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona está contraindicada

(ver sección 4.3). Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es inevitable, debe suspenderse la terapia con Cholib durante el tratamiento. Deben extremarse las precauciones al combinar Cholib con determinados inhibidores del CYP 3A4 menos potentes: fluconazol, verapamilo o diltiazem (ver secciones 4.3 y 4.4).

Consulte la ficha técnica de todos los medicamentos de uso concomitante para obtener información adicional sobre sus posibles interacciones con simvastatina o sobre la posibilidad de alteraciones de la enzima o del transportador y los posibles ajustes de dosis y pautas de administración.

Danazol

El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta por la administración concomitante de danazol con simvastatina. La dosis de simvastatina no debe exceder los 10 mg diarios en pacientes que toman danazol. Por tanto, la coadministración de Cholib con danazol está contraindicada (ver sección 4.3).

Ciclosporina

El riesgo de miopatía/rabdomiolisis aumenta por la administración concomitante de ciclosporina con simvastatina. Aunque el mecanismo aún no se comprende completamente, se ha demostrado que la ciclosporina aumenta la exposición del plasma (AUC) al ácido de simvastatina, presumiblemente debido en parte a la inhibición de CYP 3A4 y el portador OATP-1B1. Como la dosis de simvastatina no debe exceder los 10 mg diarios en pacientes que toman ciclosporina, la coadministración de Cholib con ciclosporina está contraindicada (ver sección 4.3).

Amiodarona, amlodipino, diltiazem y verapamilo

El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta por el uso concomitante de amiodarona, amlodipino, diltiazem o verapamilo con simvastatina 40 mg por día.

En un ensayo clínico, se notificó miopatía en un 6% de los pacientes que recibieron simvastatina 80 mg y amiodarona, frente al 0,4% en pacientes con simvastatina 80 mg solo.

La administración concomitante de amlodipino y simvastatina ocasionó un aumento de 1,6 veces en la exposición al ácido de simvastatina.

La administración concomitante de diltiazem y simvastatina ocasionó un aumento de 2,7 veces en la exposición al ácido de simvastatina, presumiblemente debido a la inhibición de CYP 3A4.

La administración concomitante de verapamilo y simvastatina ocasionó un aumento de 2,3 veces en la exposición del plasma al ácido de simvastatina, presumiblemente debido, en parte, a la inhibición de CYP 3A4.

Por tanto, la dosis de Cholib no debe exceder los 145 mg/20 mg diarios en pacientes que toman amiodarona, amlodipino, diltiazem o verapamilo.

Inhibidores de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP)

La administración conjunta de medicamentos que inhibían la BCRP, incluidos los que contienen elbasvir o grazoprevir, pueden producir un aumento de los niveles en plasma de simvastatina y un mayor riesgo de padecer una miopatía (ver secciones 4.2 y 4.4).

Otras estatinas y fibratos

El gemfibrozilo aumenta la AUC del ácido de simvastatina 1,9 veces, posiblemente debido a la inhibición de la vía de glucuronidación. El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta significativamente por el uso concomitante de gemfibrozilo con simvastatina. El riesgo de rabdomiolisis también aumenta en pacientes que reciben de forma concomitante otros fibratos o estatinas. Por tanto, la coadministración de Cholib con gemfibrozilo, otros fibratos o estatinas está contraindicada (ver sección 4.3).

Niacina (ácido nicotínico)

Algunos casos de miopatía/rabdomiolisis se han asociado con la administración concomitante de estatinas y niacina (ácido nicotínico) a dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día), sabiéndose que la niacina y las estatinas pueden causar miopatía cuando se administran solas.

Los médicos que estén considerando la terapia combinada con Cholib y dosis modificadora de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico) o medicamentos que contengan niacina deben ponderar cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos, y deben supervisar cuidadosamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de dolor de masa muscular, dolor a la palpación o debilidad, especialmente durante los meses iniciales de la terapia y cuando se aumente la dosis de cualquiera de los medicamentos.

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía, incluida rabdomiolisis, puede aumentar por la administración concomitante de ácido fusídico con estatinas. La coadministración de esta combinación puede ocasionar el aumento de las concentraciones en plasma de ambos agentes. El mecanismo de la interacción (ya sea por su farmacodinámica, su farmacocinética, o por ambos) todavía se desconoce. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluidas varias muertes) en pacientes a los que se administraba esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico es necesario, debe interrumpirse el tratamiento con Cholib mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. (Ver también sección 4.4).

Zumo de pomelo

El zumo de pomelo inhibe el CYP 3A4. La ingesta simultánea de grandes cantidades (más de 1 litro al día) de zumo de pomelo y simvastatina ocasionó un aumento de 7 veces en la exposición del plasma al ácido de simvastatina. La ingesta de 240 ml de zumo de pomelo por la mañana y simvastatina por la noche también ocasionó un aumento de 1,9 veces en la exposición del plasma al ácido de simvastatina. La ingesta de zumo de pomelo durante el tratamiento con Cholib debe por consiguiente evitarse.

Colchicina

Se han notificado casos de miopatía y rabdomiolisis con la administración simultánea de colchicina y simvastatina en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto, se recomienda una estrecha supervisión clínica de los pacientes que tomen colchicina y Cholib.

Antagonistas de la vitamina K

Los fenofibratos y la simvastatina potencian los efectos de los antagonistas de la vitamina K y pueden aumentar el riesgo de sangrado. Se recomienda que la dosis de estos anticoagulantes orales se reduzca aproximadamente un tercio al inicio del tratamiento y que posteriormente se ajuste de forma gradual si es necesario de acuerdo con los valores de INR (cociente normalizado internacional). La INR debe determinarse antes de empezar el tratamiento con Cholib y con suficiente frecuencia durante la etapa inicial para asegurarse de que no se produce una alteración significativa de la INR. Una vez que se ha documentado una INR estable, se puede supervisar a los intervalos habitualmente recomendados para pacientes que toman estos anticoagulantes orales. Si se cambia o interrumpe la dosis de Cholib, debe repetirse el mismo procedimiento. La terapia con Cholib no se ha asociado con sangrado en pacientes que no toman anticoagulantes.

Glitazonas

Se han notificado algunos casos de reducción paradójica reversible del HDL-C durante la administración concomitante de fenofibrato y glitazonas. Por tanto, se recomienda supervisar el HDL-C si se coadministra Cholib con una glitazona e interrumpir una de las terapias si el HDL-C es demasiado bajo.

Rifampicina

Como la rifampicina es un potente inductor del CYP 3A4 que interfiere con el metabolismo de la simvastatina, los pacientes que emprenden una terapia a largo plazo con rifampicina (por ej., el tratamiento de la tuberculosis) pueden experimentar una pérdida de eficacia de la simvastatina. En

voluntarios normales, la exposición del plasma al ácido de simvastatina disminuyó en un 93% por la administración simultánea de rifampicina.

Efectos sobre la farmacocinética de otros medicamentos

El fenofibrato y la simvastatina no son inductores ni inhibidores del CYP 3A4. Por consiguiente, no se espera que Cholib afecte a las concentraciones en plasma de sustancias metabolizadas mediante el CYP 3A4.

El fenofibrato y la simvastatina no son inhibidores del CYP 2D6, CYP 2E1 o CYP 1A2. El fenofibrato es un inhibidor de leve a moderado del CYP 2C9 y un inhibidor débil del CYP 2C19 y el CYP 2A6.

Los pacientes a quienes se coadministra Cholib y fármacos metabolizados por el CYP 2C19, CYP 2A6 o especialmente CYP 2C9 con un índice terapéutico estrecho deben supervisarse cuidadosamente y, si es necesario, se recomienda ajustar la dosis de estos medicamentos.

Interacción entre la simvastatina y el fenofibrato

Los efectos de la administración repetida de fenofibrato sobre la farmacocinética de una o varias dosis de simvastatina se han investigado en dos estudios pequeños ($n=12$) seguido de uno de mayor tamaño ($n=85$) con sujetos sanos.

En un estudio la AUC del ácido de simvastatina (SVA), un metabolito activo principal de la simvastatina, se redujo en un 42% (90% CI 24%-56%) cuando se combinó una única dosis de simvastatina 40 mg con la administración repetida de fenofibrato 160 mg. En el otro estudio [Bergman et al, 2004] la coadministración repetida de simvastatina 80 mg y fenofibrato 160 mg ocasionó una reducción de la AUC de la SVA del 36% (90% CI 30%-42%). En el estudio de mayor tamaño, se observó una reducción del 21% (90% CI 14%-27%) de la AUC de la SVA después de la coadministración repetida de simvastatina 40 mg y fenofibrato 145 mg por la noche. Este valor no era significativamente diferente de la reducción del 29% (90% CI 22%-35%) de la AUC de la SVA observada cuando la coadministración se hacía con una diferencia de 12 horas: simvastatina 40 mg por la noche y fenofibrato 145 mg por la mañana.

No se investigó si el fenofibrato tenía algún efecto sobre los demás metabolitos activos de la simvastatina.

Se desconoce el mecanismo exacto de interacción. En los datos clínicos disponibles, el efecto de la reducción del LDL-C no se consideró significativamente diferente al de la monoterapia de simvastatina cuando se controla el LDL-C en el momento de iniciar el tratamiento.

La administración repetida de simvastatina 40 o 80 mg, la mayor dosis registrada, no afectó a los niveles en plasma de ácido fenofíbrico en estado estacionario.

Las recomendaciones de prescripción para sustancias que interaccionan se resumen en la tabla siguiente (ver también secciones 4.2 y 4.3).

Sustancias que interaccionan	Recomendaciones de prescripción
Inhibidores potentes del CYP 3A4 : Itraconazol Ketoconazol Fluconazol Posaconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inhibidores de la proteasa del VIH (por ej., nelfinavir) Nefazodona Cobicistat	Contraindicados con Cholib
Danazol Ciclosporina	Contraindicados con Cholib
Gemfibrozilo, otras estatinas y fibratos	Contraindicados con Cholib
Amiodarona Verapamilo Diltiazem Amlodipino	Contraindicados con Cholib 145 mg/20 mg
Elbasvir Grazoprevir	Contraindicado con Cholib 145 mg/40 mg
Glecaprevir Pibrentasvir	Contraindicado con Cholib
Niacina (ácido nicotínico) ≥ 1 g/día	Evitar usar con Cholib a menos que el beneficio clínico compense el riesgo Supervisar a los pacientes en busca de signos y síntomas de dolor de masa muscular, dolor a la palpación o debilidad
Ácido fusídico	Se debe supervisar rigurosamente a los pacientes. Se deberá considerar una interrupción temporal del tratamiento con Cholib
Zumo de pomelo	Evitar mientras se toma Cholib
Antagonistas de la vitamina K	Ajustar la dosis de estos anticoagulantes orales de acuerdo con la supervisión del INR
Glitazonas	Supervisar el HDL-C e interrumpir alguna de las terapias (glitazona o Cholib) si el HDL-C es demasiado bajo

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Cholib

Como la simvastatina está contraindicada durante el embarazo (ver a continuación), Cholib está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Fenofibrato

No existen datos adecuados sobre la utilización de fenofibrato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado efectos embriotóxicos a dosis en el rango de toxicidad maternal (ver sección 5.3). El riesgo potencial en humanos es desconocido. Por tanto, el fenofibrato solo debe usarse durante el embarazo tras sopesar cuidadosamente los beneficios y los riesgos.

Simvastatina

La simvastatina está contraindicada durante el embarazo. No se ha establecido su seguridad en mujeres embarazadas. El tratamiento maternal con simvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato que es un precursor de la biosíntesis del colesterol. Por estos motivos, la simvastatina no

debe utilizarse en mujeres que estén embarazadas, pretendan quedarse embarazadas o que sospechen que podrían estarlo. El tratamiento con simvastatina debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se haya determinado que la mujer no está embarazada.

Lactancia

Se desconoce si el fenofibrato, la simvastatina y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Por tanto, la coadministración de Cholib está contraindicada durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

Se han observado efectos reversibles sobre la fertilidad en animales (ver sección 5.3). No existen datos clínicos sobre la fertilidad en relación con el uso de Cholib.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del fenofibrato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Se ha notificado mareo raramente en la experiencia tras la comercialización con simvastatina. Esta reacción adversa deberá tenerse en cuenta al conducir vehículos o utilizar máquinas durante el tratamiento con Cholib.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a fármacos notificadas con mayor frecuencia durante la terapia con Cholib son aumento de creatinina en sangre, infección del tracto respiratorio superior, aumento del recuento de plaquetas, gastroenteritis y aumento de la alanina aminotransferasa.

Tabla de reacciones adversas

Durante cuatro ensayos clínicos doble ciego con una duración de 24 semanas, 1 237 pacientes recibieron tratamiento con fenofibrato y simvastatina coadministrados. En un análisis combinado de estos cuatro ensayos, la tasa de abandono por reacciones adversas derivadas del tratamiento fue del 5,0% (51 sujetos de 1012) después de 12 semanas de tratamiento con fenofibrato y simvastatina 145 mg/20 mg por día y 1,8% (4 sujetos de 225) después de 12 semanas de tratamiento con fenofibrato y simvastatina 145 mg/40 mg por día.

Las reacciones adversas derivadas del tratamiento notificadas en pacientes que recibían coadministración de fenofibrato y simvastatina se incluyen a continuación según sistema de clasificación de órganos y frecuencia.

Las reacciones adversas de Cholib están en línea con lo que se sabe de sus dos principios activos: fenofibrato y simvastatina.

La frecuencia de las reacciones adversas se indican de acuerdo con lo siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas observadas con la coadministración de fenofibrato y simvastatina (Cholib)

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, gastroenteritis	frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Recuento plaquetario elevada	frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa elevada	frecuentes

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis y eczema	poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Creatinina elevada en sangre (ver secciones 4.3 y 4.4)	muy frecuentes

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Creatinina elevada en sangre: el 10% de los pacientes experimentaron un aumento de la creatinina desde el valor inicial superior a 30 µmol/l con fenofibrato y simvastatina administrados de forma conjunta frente al 4,4% con monoterapia de estatina. El 0,3% de los pacientes que recibían la coadministración experimentaron aumentos clínicamente relevantes de la creatinina hasta valores ≥ 200 µmol/l.

Información adicional sobre los principios activos individuales de la combinación de dosis fija

Las reacciones adversas adicionales asociadas con el uso de los medicamentos que contienen simvastatina o fenofibrato observadas en los ensayos clínicos y la experiencia tras la comercialización que pueden producirse con Cholib se incluyen a continuación. Las categorías de frecuencias se basan en la información disponible en la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de simvastatina y fenofibrato disponibles en la UE.

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas (fenofibrato)	Reacciones adversas (simvastatina)	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hemoglobina disminuida Reducción del recuento de leucocitos		rara
	Anemia		rara
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad		rara
		Reacción anafiláctica	muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Diabetes mellitus****	no conocida
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	muy rara
		Trastorno del sueño, incluyendo pesadillas, depresión	no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		poco frecuentes
		Parestesia, mareo, neuropatía periférica	rara
		Alteración de la memoria/pérdida de memoria	rara
		Miastenia grave	no conocida
Trastornos oculares		Visión borrosa, alteración visual	rara
		Miastenia ocular	no conocida
Trastornos vasculares	Tromboembolia (embolia pulmonar, trombosis venosa profunda)*		poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Enfermedad pulmonar intersticial	no conocida

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas (fenofibrato)	Reacciones adversas (simvastatina)	Frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Síntomas y signos gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia)		frecuentes
	Pancreatitis*		poco frecuentes
		Estreñimiento, dispepsia	rara
Trastornos hepatobiliares	Transaminasas elevadas		frecuentes
	Colelitiasis		poco frecuentes
	Complicaciones de la colelitiasis (por ej., colecistitis, colangitis, cólico biliar, etc.)		no conocida
		Gamma glutamiltransferasa elevada	rara
		Hepatitis/ictericia Insuficiencia hepática	muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones cutáneas graves (por ejemplo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, etc.)		no conocida
	Hipersensibilidad cutánea (por ej., erupción, prurito, urticaria)		poco frecuentes
	Alopecia		rara
	Reacciones de fotosensibilidad		rara
		Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa ***	rara
		Erupciones liquenoides medicamentosas	muy rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Trastornos musculares (por ej., mialgia, miositis, espasmos musculares y debilidad)		poco frecuentes
	Rabdomiolisis con o sin fallo renal (ver sección 4.4),		rara
		Miopatía** Miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección 4.4) Tendinopatía	rara no conocida
		Rotura muscular	muy rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción sexual		poco frecuentes
		Disfunción eréctil	no conocida

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas (fenofibrato)	Reacciones adversas (simvastatina)	Frecuencia
		Ginecomastia	muy rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia	rara
Exploraciones complementarias	Nivel de homocisteína elevado en sangre (ver sección 4.4)*****		muy frecuente
	Urea elevada en sangre		rara
		Fosfatasa alcalina elevada en sangre	rara
		Nivel de creatinfosfoquinasa elevada en sangre	rara
		Hemoglobina glucosilada elevada	no conocida
		Glucosa elevada en sangre	no conocida

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Pancreatitis

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

Tromboembolismo

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

Miopatía

** En un ensayo clínico, se produjo miopatía frecuentemente en pacientes tratados con simvastatina 80 mg/día frente a los pacientes tratados con 20 mg/día (1,0% frente a 0,02%, respectivamente).

Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa

*** Se ha notificado raramente un síndrome de hipersensibilidad medicamentosa aparente que incluye alguna de las características siguientes: angioedema, síndrome tipo lupus, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, velocidad de sedimentación de glóbulos rojos (ESR) aumentada, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubefacción, disnea y malestar general.

Diabetes mellitus

**** Diabetes mellitus: Los pacientes en riesgo (glucosa en ayunas 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deben supervisarse tanto clínica como bioquímicamente según las directrices nacionales.

Aumento del nivel de homocisteína en sangre

***** En el estudio FIELD, el aumento medio en el nivel de homocisteína en sangre en pacientes tratados con fenofibrato fue de 6,5 µmol/l y era reversible al interrumpir el tratamiento de fenofibrato.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Cholib

No se conoce ningún antídoto específico. Si se sospecha de sobredosis, se deben tomar medidas de tratamiento de los síntomas y de soporte, según sea necesario.

Fenofibrato

Solo se han notificado casos anecdóticos de sobredosis con fenofibrato. En la mayoría de los casos, no se notificaron síntomas de sobredosis. El fenofibrato no se puede eliminar por hemodiálisis.

Simvastatina

Se han notificado unos pocos casos de sobredosis con simvastatina; la dosis máxima administrada fue de 3,6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. No existe tratamiento específico en caso de sobredosis. En este caso, se deben tomar medidas de tratamiento de los síntomas y de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes modificadores de los lípidos, Inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros modificadores de lípidos, código ATC: C10BA04

Mecanismo de acción

Fenofibrato

El fenofibrato es un derivado del ácido fíbrico cuyos efectos modificadores de lípidos notificados en humanos están mediados por la activación del receptor activado por el peroxisoma proliferador tipo alfa (PPAR α).

A través de la activación del PPAR α , el fenofibrato activa la producción de lipoproteína lipasa y reduce la producción de apoproteína CIII. La activación del PPAR α induce además un aumento en la síntesis de las apoproteínas AI y AII.

Simvastatina

La simvastatina, que es una lactona inactiva, se hidroliza en el hígado en la correspondiente forma activa beta-hidroxiácido que tiene una potente actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa (3 hidroxi-3 metilglutaril CoA reductasa). Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, un paso temprano y limitador de la velocidad de la biosíntesis del colesterol.

Cholib:

Cholib contiene fenofibrato y simvastatina, que tienen diferentes modos de acción tal como se ha descrito anteriormente.

Efectos farmacodinámicos

Fenofibrato

Los estudios con fenofibrato en fracciones de lipoproteínas muestran disminuciones de los niveles de colesterol LDL y VLDL (VLDL-C). Los niveles de HDL-C con frecuencia aumentan. Los triglicéridos LDL y VLDL se reducen. El efecto global es una disminución de la relación de lipoproteínas de baja y muy baja densidad respecto a las lipoproteínas de alta densidad.

El fenofibrato también tiene un efecto uricosúrico que ocasiona una reducción de los niveles de ácido úrico de aproximadamente el 25%.

Simvastatina

Se ha demostrado que la simvastatina reduce las concentraciones de LDL-C tanto normales como elevadas. El LDL se forma a partir de proteína de densidad muy baja (VLDL) y se cataboliza predominantemente por el receptor de LDL de alta afinidad. El mecanismo del efecto reductor del LDL de la simvastatina puede implicar tanto una reducción de la concentración de VLDL y la inducción del receptor LDL, ocasionando una reducción de la producción y un aumento del catabolismo del LDL-C. La apolipoproteína B también cae sustancialmente durante el tratamiento con simvastatina. Además, la simvastatina aumenta moderadamente el HDL-C y reduce los TG en plasma. Como resultado de estos cambios, se reducen las proporciones de TC a HDL-C y de LDL-C a HDL-C.

Cholib

Los efectos respectivos de la simvastatina y el fenofibrato son complementarios.

Seguridad y eficacia clínicas

Cholib

Se llevaron a cabo cuatro estudios clínicos pivotales. En conjunto, 7.583 sujetos con dislipidemia mixta iniciaron un periodo de prueba de 6 semanas con estatinas. De estos, 2.474 sujetos se aleatorizaron para el tratamiento de 24 semanas, 1.237 sujetos recibieron fenofibrato y simvastatina coadministrados y 1.230 sujetos recibieron monoterapia de estatina siempre administrada por la noche.

Tipo de estatina y dosis utilizada:

Estudio	Periodo de prueba de 6 semanas con estatina	Semana 0 a semana 12		Semana 12 a semana 24	
		Monoterapia de estatina	Fenofibrato/simvastatina en combinación	Monoterapia de estatina	Fenofibrato/simvastatina en combinación
0501	simvastatina 20 mg	simvastatina 40 mg	simvastatina 20 mg	simvastatina 40 mg	simvastatina 40 mg
0502	simvastatina 40 mg	simvastatina 40 mg	simvastatina 40 mg	simvastatina 40 mg	simvastatina 40 mg
0503	atorvastatina 10 mg	atorvastatina 10 mg	simvastatina 20 mg	atorvastatina 20 mg	simvastatina 40 mg
0504	pravastatina 40 mg	pravastatina 40 mg	simvastatina 20 mg	pravastatina 40 mg	simvastatina 40 mg

Cholib 145/40

En el estudio 0502, se evaluó una dosis constante de una combinación de fenofibrato-simvastatina y comparador de estatina durante el periodo de doble ciego de 24 semanas. El criterio principal de eficacia fue la superioridad de la combinación de fenofibrato 145 y simvastatina 40 mg respecto a simvastatina 40 mg en disminución de TG y LDL-C, y aumento del HDL-C a las 12 semanas.

A las 12 y a las 24 semanas, la combinación de fenofibrato 145 mg y simvastatina 40 mg (F145/S40) mostró superioridad sobre la simvastatina 40 mg (S40) respecto a la reducción de TG y aumento del HDL-C.

La combinación F145/S40 mostró superioridad sobre la S40 respecto a la reducción del LDL-C únicamente a las 24 semanas con una reducción adicional no significativa del 1,2% del LDL-C a las 12 semanas y una reducción estadísticamente significativa del 7,2% a las 24 semanas.

Cambio porcentual de TG, LDL-C y HDL-C desde el valor inicial a las 12 y 24 semanas Muestra completa de sujetos de análisis				
Parámetro de lípidos (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 (N=221)	Simva 40 (N=219)	Comparación del tratamiento*	Valor P
Después de 12 semanas	% Cambio Media (SD)			
TG	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
LDL-C	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
HDL-C	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
Después de 24 semanas	%Cambio Media (SD)			
TG	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
LDL-C	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
HDL-C	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

*La comparación del tratamiento consiste en la diferencia entre las medias LS de Feno 145 + Simva 40 y Simva 40, así como el intervalo de confianza del 95% correspondiente.

Los resultados de los parámetros biológicos de interés a las 24 semanas se muestran en la siguiente tabla. F145/S40 demostró una superioridad estadísticamente significativa en todos los parámetros excepto en el aumento de ApoA1.

ANCOVA (análisis de la covarianza) del cambio porcentual de TC, colesterol no HDL, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI y fibrinógeno respecto a los valores iniciales a las 24 semanas – Muestra completa de sujetos de análisis

Parámetro	Grupo de tratamiento	N	Medias (SD)*	Comparación del tratamiento*	Valor P
TC (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-4,95 (18,59) 1,69 (20,45)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
Colesterol no HDL (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-7,62 (23,94) 2,52 (26,42)	-10,33 (-14,94; -5,72)	<0,001
Apo AI (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	5,79 (15,96) 4,02 (13,37)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084
Apo B (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-2,95 (21,88) 6,04 (26,29)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
Apo B/Apo AI	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
Fibrinógeno* (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

*La comparación del tratamiento consiste en la diferencia entre las medias LS de Feno 145 + Simva 40 y Simva 40, así como el intervalo de confianza del 95% correspondiente. LS (media de mínimos cuadrados) SD (desviación estándar)

Cholib 145/20

El estudio 0501 evaluó 2 dosis diferentes de la combinación de fenofibrato-simvastatina en comparación con simvastatina 40 mg durante un periodo de doble ciego de 24 semanas. El criterio principal de eficacia fue la superioridad de la combinación de fenofibrato 145 y simvastatina 20 mg respecto a simvastatina 40 mg en disminución de TG y aumento del HDL-C y no inferioridad para la disminución del LDL-C a las 12 semanas.

Cambio porcentual medio desde los valores iniciales a las 12 semanas				
Muestra completa de sujetos de análisis				
Parámetro	Feno 145+Simva 20 (N=493) Media (SD)	Simva 40 (N=505) Media (SD)	Comparación del tratamiento*	Valor P
TG (mmol/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
LDL-C (mmol/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	NA
HDL-C (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
TC (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Colesterol no HDL (mmol/l)	-9,79 (21,32)	-9,79 (20,14)	-0,11 (-2,61; 2,39)	0,931
Apo AI (g/l)	3,97 (13,15)	0,94 (13,03)	2,98 (1,42; 4,55)	<0,001
Apo B (g/l)	-6,52 (21,12)	-7,97 (17,98)	1,22 (-1,19; 3,63)	0,320
Apo B/Apo AI	-8,49 (24,42)	-7,94 (18,96)	-0,73 (-3,44; 1,97)	0,595
Fibrinógeno (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	<0,001

*Comparación del tratamiento: diferencia entre las medias LS de Feno 145 + Simva 20 y Simva 40, así como el intervalo de confianza del 95% asociado

Después de las primeras 12 semanas de tratamiento, la combinación de fenofibrato 145 mg y simvastatina 20 mg demostró superioridad respecto a la simvastatina 40 mg respecto a la reducción de TG y aumento del HDL-C, pero no cumplió los criterios de no inferioridad respecto al LDL-C. La combinación de fenofibrato 145 mg con simvastatina 20 mg demostró una superioridad estadísticamente significativa en el aumento de apoA1, así como disminución del fibrinógeno en comparación con la simvastatina 40 mg.

Estudio de apoyo

El ensayo sobre lípidos Acción para Controlar el Riesgo Cardiovascular en la Diabetes (ACCORD por su acrónimo en inglés de Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) fue un estudio aleatorizado controlado con placebo de 5.518 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con fenofibrato además de simvastatina. La terapia de fenofibrato más simvastatina no mostró diferencias significativas en comparación con la monoterapia con simvastatina en el criterio de valoración primario compuesto de infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal y muerte cardiovascular (cociente de riesgo [HR] 0,92; 95% CI 0,79-1,08, p=0,32; reducción del riesgo absoluto: 0,74%). En el subgrupo preespecificado de pacientes dislipidémicos, definidos como los incluidos en el tercil inferior de HDL-C ($\leq 34 \text{ mg/dl}$ o $0,88 \text{ mmol/l}$) y el tercil superior de TG ($\geq 204 \text{ mg/dl}$ o $2,3 \text{ mmol/l}$) en el valor inicial, la terapia de fenofibrato más simvastatina demostró una reducción relativa del 31% en comparación con la monoterapia de simvastatina para el criterio de valoración principal compuesto (cociente de riesgo [HR] 0,69; 95% CI 0,49-0,97, p=0,03; reducción del riesgo absoluto: 4,95%). El análisis de otro grupo preespecificado identificó una interacción del tratamiento por sexo estadísticamente significativa (p=0,01) que indicaba un posible beneficio del tratamiento de la terapia combinada en hombres (p=0,037) pero un riesgo potencialmente superior para el criterio de valoración principal en las mujeres tratadas con la terapia combinada en comparación con la monoterapia de simvastatina (p=0,069). Esto no se observó en el anteriormente mencionado subgrupo de pacientes con dislipidemia pero tampoco existía clara evidencia del beneficio en mujeres dislipidémicas tratadas con fenofibrato además de simvastatina, y no se pudo excluir un posible efecto nocivo en este subgrupo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Cholib en los diferentes grupos de la población pediátrica con dislipidemia combinada (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los cocientes de las medias geométricas y los 90% CI para la comparación de AUC, AUC(0-t) y C_{máx} para el ácido fenofílico, simvastatina y ácido de simvastatina de la combinación de dosis fija de comprimidos Cholib 145 mg/40 mg y la coadministración de comprimidos separados de 145 mg de fenofibrato y 40 mg de simvastatina tal como se utilizan en el programa clínico, estuvieron todos dentro del intervalo de bioequivalencia de 80-125%.

Absorción

Las concentraciones máximas en plasma (C_{máx}) de fenofibrato tienen lugar en un plazo de 2 a 4 horas después de la administración oral. Las concentraciones en plasma son estables durante el tratamiento continuo en cualquier individuo dado.

El fenofibrato es insoluble en agua y debe tomarse con comida para facilitar su absorción. El uso de fenofibrato micronizado y tecnología NanoCrystal® para la formulación del comprimido de 145 mg de fenofibrato mejora su absorción.

Al contrario que en formulaciones anteriores del fenofibrato, la concentración máxima en plasma y la exposición global de esta formulación es independiente de la ingesta de alimentos.

Un estudio sobre el efecto de los alimentos en relación con la administración de esta formulación de los comprimidos de 145 mg de fenofibrato a sujetos masculinos y femeninos sanos en condiciones de

ayuno y con una comida rica en grasas indicó que la exposición (AUC y C_{máx}) al ácido fenofíbrico no se ve afectada por los alimentos.

Por tanto, el fenofibrato de Cholib se puede tomar con o sin alimentos.

Los estudios cinéticos realizados tras la administración de una sola dosis y el tratamiento continuo han demostrado que el fármaco no se acumula.

La simvastatina es una lactona inactiva que se hidroliza rápidamente in vivo al beta-hidroxiácido correspondiente, un inhibidor potente de la HMG-CoA reductasa. La hidrólisis tiene lugar principalmente en el hígado; la tasa de hidrólisis en el plasma humano es muy baja.

La simvastatina se absorbe bien y sufre una extensa extracción hepática de primer paso. La extracción en el hígado depende del flujo sanguíneo hepático. El hígado es el sitio principal de acción de la forma activa. Se detectó que la disponibilidad del beta-hidroxiácido para la circulación sistémica tras una dosis oral de simvastatina era inferior al 5% de la dosis. La concentración máxima en plasma de inhibidores activos se alcanza aproximadamente en un plazo de 1 a 2 horas después de la administración de simvastatina. La ingesta simultánea de alimentos no afecta a la absorción.

La farmacocinética de una sola o varias dosis de simvastatina demostró que no se producía acumulación del medicamento después de varias dosis.

Distribución

El ácido fenofíbrico está fuertemente fijado a la albúmina en plasma (más de 99%). La fijación a la proteína de la simvastatina y su metabolito activo es > 95%.

Biotransformación y eliminación

Tras la administración oral, el fenofibrato es rápidamente hidrolizado por las esterasas en su metabolito activo, el ácido fenofíbrico. No se puede detectar fenofibrato sin modificar en el plasma. El fenofibrato no es un sustrato para el CYP 3A4. El metabolismo microsomal hepático no está involucrado.

El fármaco se excreta principalmente en la orina. La casi totalidad del producto se elimina en 6 días. El fenofibrato se elimina principalmente en forma de ácido fenofíbrico y de su derivado glucuroconjungado. En pacientes de edad avanzada, no se modifica el aclaramiento del plasma total aparente del ácido fenofíbrico.

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

Semivida plasmática media: la semivida plasmática de eliminación del ácido fenofíbrico es de aproximadamente 20 horas.

La simvastatina es un sustrato del citocromo CYP 3A4 y de la BCRP transportadora de flujo de salida.. Los hepatocitos recogen activamente la simvastatina mediante el transportador OATP1B1. Los principales metabolitos de la simvastatina presentes en el plasma humano son el beta-hidroxiácido y cuatro metabolitos activos adicionales. Despues de una dosis oral de simvastatina radioactiva para el hombre, el 13% de la radioactividad fue excretada en la orina y el 60% en las heces en un plazo de 96 horas. La cantidad recuperada en las heces representa equivalentes del medicamento absorbido excretados en la bilis así como medicamento no absorbido. Tras una inyección intravenosa del metabolito beta-hidroxiácido, tiene una semivida media de 1,9 horas. Una media de solo el 0,3% de la dosis intravenosa se excretó a través de la orina como inhibidores.

Los efectos de la administración repetida de fenofibrato sobre la farmacocinética de una o varias dosis de simvastatina se han investigado en dos estudios pequeños (n=12) seguido de uno de mayor tamaño (n=85) con sujetos sanos.

En un estudio la AUC del ácido de simvastatina (SVA), un metabolito activo principal de la simvastatina, se redujo en un 42% (90% CI 24%-56%) cuando se combinó una única dosis de simvastatina 40 mg con la administración repetida de fenofibrato 160 mg. En el otro estudio [Bergman et al, 2004] la coadministración repetida de simvastatina 80 mg y fenofibrato 160 mg ocasionó una reducción de la AUC de la SVA del 36% (90% CI 30%-42%). En el estudio de mayor tamaño, se observó una reducción del 21% (90% CI 14%-27%) de la AUC de la SVA después de la coadministración repetida de simvastatina 40 mg y fenofibrato 145 mg por la noche. Este valor no era significativamente diferente de la reducción del 29% (90% CI 22%-35%) de la AUC de la SVA observada cuando la coadministración se hacía con una diferencia de 12 horas: simvastatina 40 mg por la noche y fenofibrato 145 mg por la mañana.

No se investigó si el fenofibrato tenía algún efecto sobre los demás metabolitos activos de la simvastatina.

Se desconoce el mecanismo exacto de interacción. En los datos clínicos disponibles, el efecto de la reducción del LDL-C no se consideró significativamente diferente al de la monoterapia de simvastatina cuando se controla el LDL-C en el momento de iniciar el tratamiento.

La administración repetida de simvastatina 40 o 80 mg, la mayor dosis registrada, no afectó a los niveles en plasma de ácido fenofíbrico en estado estacionario.

Poblaciones especiales

Los portadores del gen SLCO1B1 alelo c.521T>C tienen una menor actividad de OATP1B1. La exposición media (AUC) del metabolito activo principal, el ácido de simvastatina, es del 120% en portadores del alelo C heterocigoto (CT) y del 221% en los portadores del homocigoto (CC) respecto a la exposición de los pacientes que tienen el genotipo más habitual (TT). El alelo C tiene una frecuencia del 18% en la población europea. En los pacientes con polimorfismo SLCO1B1 existe un riesgo de una mayor exposición a la simvastatina, que puede ocasionar un mayor riesgo de rabdomiolisis (ver sección 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios preclínicos con la combinación de dosis fija de Cholib.

Fenofibrato

Los estudios de toxicidad aguda no han proporcionado información relevante sobre la toxicidad específica del fenofibrato.

En un estudio oral no clínico de tres meses en ratas con ácido fenofíbrico, el metabolito activo del fenofibrato, se observó toxicidad en los músculos esqueléticos (especialmente en los ricos en miofibras lentas oxidativas de tipo I), así como degeneración cardiaca, anemia y disminución del peso corporal a niveles de exposición \geq 50 veces la exposición humana para la toxicidad esquelética y $>$ 15 veces para la cardiomiotoxicidad.

Se notificaron erosiones y úlceras reversibles en el tracto gastrointestinal en perros tratados durante 3 meses a exposiciones de aproximadamente 7 veces la AUC clínica.

Los estudios sobre la mutagenicidad del fenofibrato han sido negativos.

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

Los estudios en ratones, ratas y conejos no revelaron ningún efecto teratogénico. Se observaron efectos embriotóxicos a dosis en el rango de toxicidad maternal. A dosis altas se observaron prolongación del periodo de gestación y dificultades en el parto.

No se detectaron efectos sobre la fertilidad en los estudios de toxicidad reproductiva no clínicos realizados con el fenofibrato. No obstante se observaron hipospermia reversible y vacuolización testicular así como inmadurez de los ovarios en un estudio de toxicidad de repetición de dosis con ácido fenofíbrico en perros jóvenes.

Simvastatina

Basándose en estudios convencionales en animales relativos a la farmacodinámica, la toxicidad de dosis repetida, la genotoxicidad y la carcinogenicidad, no existen otros riesgos para el paciente que se puedan esperar por cuenta del mecanismo farmacológico. A las dosis máximas toleradas tanto para ratas como para conejos, la simvastatina no produjo malformaciones fetales y no tuvo efectos sobre la fertilidad, la función reproductiva o el desarrollo neonatal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Butil hidroxianisol (E320)
Monohidrato de lactosa
Laurilsulfato sódico
Almidón pregelatinizado (maíz)
Docusato sódico
Sacarosa
Ácido cítrico monohidratado (E330)
Hipromelosa (E464)
Crospovidona (E1202)
Esterato de magnesio (E572)
Celulosa microcristalina silicificada (compuesta de celulosa microcristalina y dióxido de silicio, coloidal anhidro)
Ácido ascórbico (E300)

Recubrimiento con película:

Alcohol de polivinilo, parcialmente hidrolizado (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Talco (E553b)
Lecitina (derivada de soja (E322))
Goma xantana (E415)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters tipo Alu/Alu

Tamaños del envase: 10, 30 y 90 comprimidos recubiertos con película.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ireland

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/866/003-004
EU/1/13/866/006

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

Fecha de la primera autorización: 26 de agosto 2013
Fecha de la última renovación: 16 de mayo 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s).

Mylan Laboratories SAS
Route de Belleville - Lieu-dit Maillard
01400 Châtillon-sur-Chalaronne
Francia

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1.
Komárom, 2900
Hungria

Astrea Fontaine,
Site De Fontaine, Rue Des Pres Potets,
Fontaine Les Dijon, 21121
France

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de {xx} meses después de la autorización. Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Cholib 145 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película
fenofibrato/simvastatina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 145 mg de fenofibrato y 20 mg de simvastatina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene: lactosa, sacarosa, lecitina (derivada de soja (E322)), amarillo anaranjado S (E110).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ireland

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/866/001 10 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/866/002 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/866/005 90 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Cholib 145 mg/20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

< PC: {número} [código del producto]

SN: {número} [número de serie]

NN: {número} [número nacional de reembolso u otro número nacional de identificación del medicamento]>

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**BLÍSTERS****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Cholib 145 mg/20 mg comprimidos
fenofibrato/simvastatina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatris

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Cholib 145 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película
fenofibrato/simvastatina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 145 mg de fenofibrato y 40 mg de simvastatina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene: lactosa, sacarosa, lecitina (derivada de soja (E322))

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ireland

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/866/003 10 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/866/004 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/13/866/006 90 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Cholib 145 mg/40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

< PC: {número} [código del producto]

SN: {número} [número de serie]

NN: {número} [número nacional de reembolso u otro número nacional de identificación del medicamento]>

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**BLÍSTERS****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Cholib 145 mg/40 mg comprimidos
fenofibrato/simvastatina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatris

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Cholib 145 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película

fenofibrato/simvastatina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Cholib y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cholib
3. Cómo tomar Cholib
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cholib
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Cholib y para qué se utiliza

Cholib contiene dos principios activos diferentes: fenofibrato (pertenece al grupo de los denominados ‘fibratos’) y simvastatina (pertenece al grupo de las denominadas ‘estatinas’). Ambos se utilizan para reducir los niveles de colesterol total, colesterol “malo” (LDL) y sustancias grasas denominadas triglicéridos en la sangre. Además, ambos elevan los niveles del colesterol “bueno” (HDL).

¿Qué debo saber sobre el colesterol y los triglicéridos?

El colesterol es una de las distintas grasas presentes en la sangre. El colesterol total está constituido principalmente por colesterol LDL y colesterol HDL.

El colesterol LDL se conoce como colesterol «malo» porque se acumula en las paredes de las arterias y puede formar placas. Con el tiempo, la acumulación de placas puede llegar a obstruir las arterias.

El colesterol HDL se conoce como colesterol «bueno» porque ayuda a evitar que el colesterol «malo» se acumule en las arterias y protege frente a las enfermedades cardíacas.

Los triglicéridos son otro tipo de grasa presente en la sangre que pueden aumentar el riesgo de sufrir problemas cardíacos.

En la mayoría de las personas, los problemas con el colesterol o los triglicéridos pasan inadvertidos al principio. El médico puede conocer sus cifras de lípidos con un sencillo análisis de sangre. Visite al médico con regularidad para que le vigile sus niveles de lípidos.

Cholib se utiliza en adultos con alto riesgo de problemas como ataque de corazón o ictus que tienen niveles elevados en la sangre de los 2 tipos de grasas (triglicéridos y colesterol LDL). Se administra para reducir los triglicéridos y aumentar el colesterol bueno (colesterol HDL) en pacientes cuyo colesterol malo (colesterol LDL) ya se ha controlado utilizando únicamente simvastatina con una dosis de 20 mg.

Debe seguir una dieta baja en grasas o tomar otras medidas (por ej., ejercicio, pérdida de peso) durante el tratamiento con Cholib.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cholib

No tome Cholib:

- si es alérgico al fenofibrato o a la simvastatina o a cualquier otro de los ingredientes de Cholib (incluidos en la sección 6)
- si es alérgico a los cacahuetes, aceite de cacahuete, lecitina de soja o sustancias relacionadas
- si mientras toma otros medicamentos, ha tenido alguna reacción alérgica o lesiones cutáneas producidas por la luz del sol o la luz UV (estos medicamentos incluyen otros fibratos y un medicamento antiinflamatorio denominado “ketoprofeno”)
- si tiene problemas de hígado o vesícula
- si tiene pancreatitis (páncreas inflamado que causa dolor abdominal), que no esté *causado por niveles elevados de grasas en la sangre*
- si tiene problemas renales moderados o graves.
- si tiene antecedentes de problemas musculares durante el tratamiento para reducir el nivel de grasas en la sangre con cualquiera de los principios activos de este medicamento o con otras estatinas (como atorvastatina, pravastatina o rosuvastatina) o fibratos (como bezafibrato o gemfibrozilo)
- si ya toma los siguientes medicamentos:
 - danazol (una hormona artificial utilizada para tratar la endometriosis)
 - ciclosporina (un medicamento utilizado frecuentemente en pacientes sometidos a transplante de órganos)
 - itraconazol, ketoconazol, fluconazol o posaconazol (medicamentos para infecciones por hongos)
 - inhibidores de la proteasa del VIH como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir (medicamentos utilizados en la infección por VIH y SIDA)
 - cobicistat (medicamento utilizado para la infección por VIH)
 - glecaprevir o pibrentasvir (utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis C)
 - eritromicina, claritromicina o telitromicina (medicamentos para infecciones bacterianas)
 - nefazodona (un medicamento para la depresión)
- si ya está en tratamiento y continuará su tratamiento con:
 - un fármaco (por ej., gemfibrozilo)
 - una estatina (medicamento para reducir los niveles de grasas en sangre, por ej., simvastatina, atorvastatina)
- si tiene menos de 18 años
- si está embarazada o si está en periodo de lactancia

No tome Cholib si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Cholib si:

- tiene una glándula tiroides poco activa (hipotiroidismo)
- si tiene previsto someterse a una operación. Quizá tenga que dejar de tomar Cholib durante un breve periodo de tiempo
- bebe grandes cantidades de alcohol (más de 21 unidades (210 ml) a la semana de alcohol puro)
- tiene dolor en el pecho y nota dificultad al respirar. Estos pueden ser signos de un coágulo de sangre en el pulmón (embolia pulmonar)
- sufre una enfermedad pulmonar grave

- tiene una enfermedad renal
- usted o un familiar cercano tiene un problema muscular hereditario
- está tomando o, durante los últimos 7 días, ha tomado o se le ha administrado un medicamento denominado ácido fusídico (un medicamento para combatir las infecciones bacterianas)
- está tomando agentes antivíricos para la hepatitis C como elbasvir o grazoprevir (utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis C)
- tiene o ha tenido miastenia (una enfermedad que cursa con debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar) o miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares), ya que las estatinas a veces pueden agravar la enfermedad o provocar la aparición de miastenia (ver sección 4)

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica en su caso, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Cholib. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Informe también a su médico o farmacéutico si presenta debilidad muscular constante. Podrían ser necesarias pruebas y medicamentos adicionales para diagnosticar y tratar este problema.

Su médico le hará un análisis de sangre antes de que empiece a tomar Cholib. Su finalidad es comprobar hasta qué punto funciona bien su hígado.

Quizá el médico desee hacerle además análisis de sangre para comprobar hasta qué punto funciona bien su hígado después de que empiece a tomar Cholib.

Mientras esté tomando este medicamento, su médico le realizará un control exhaustivo si tiene diabetes o tiene riesgo de desarrollar la enfermedad. Es probable que tenga riesgo de desarrollar diabetes si tiene niveles altos de azúcares y grasas en la sangre, sobrepeso y presión arterial alta.

Es posible que su médico le haga un análisis de sangre para comprobar sus músculos antes y después de iniciar el tratamiento.

Niños y adolescentes

Cholib no debe administrarse a niños ni a adolescentes (edad inferior a 18 años).

Toma de Cholib con otros medicamentos:

Es especialmente importante que informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar otros medicamentos. Esto afecta también a los medicamentos sin receta, incluidos los medicamentos a base de plantas.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- o danazol (una hormona artificial utilizada para tratar la endometriosis)
- o ciclosporina (un medicamento utilizado frecuentemente en pacientes sometidos a transplante de órganos)
- o itraconazol, ketoconazol, fluconazol o posaconazol (medicamentos para infecciones por hongos)
- o inhibidores de la proteasa del VIH como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir (medicamentos utilizados en la infección por VIH y SIDA)
- o cobicitat (medicamento utilizado para la infección por VIH)
- o glecaprevir o pibrentasvir (utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis C)
- o eritromicina, claritromicina o telitromicina (medicamentos para infecciones bacterianas)
- o nefazodona (un medicamento para la depresión)
- o un fibrato (por ej., fenofibrato, gemfibrozilo)
- o una estatina (por ej., simvastatina, atorvastatina)

No tome Cholib si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

En particular informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos (tomar Cholib con cualquiera de estos medicamentos puede aumentar el riesgo de problemas musculares):

- dosis altas de al menos 1 gramo al día de niacina (ácido nicotínico) o un tratamiento que contenga niacina (medicamento para reducir los niveles de grasas en la sangre)
- colchicina (un medicamento utilizado para tratar la gota)

No tome ácido fusídico (un medicamento para combatir las infecciones bacterianas) mientras utiliza este medicamento.

Aparte de los medicamentos incluidos anteriormente, informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquiera de los siguientes medicamentos:

- anticoagulantes como warfarina, fluindiona, fenprocumona o acenocumarol (medicamentos para prevenir los coágulos de sangre)
- pioglitazona (una clase particular de medicamentos para tratar la diabetes)
- rifampicina (un medicamento utilizado para tratar la tuberculosis)
- elbasvir o grazoprevir (utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis C)

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica en su caso, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Cholib. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cholib con alimentos y bebidas

El zumo de pomelo contiene uno o varios componentes que alteran el modo en que el cuerpo utiliza Cholib. No tome zumo de pomelo con Cholib ya que puede aumentar su riesgo de problemas musculares.

Embarazo y lactancia

- No tome Cholib si está embarazada, intenta quedarse embarazada o cree que puede estarlo. Si se queda embarazada mientras toma Cholib, deje de tomarlo inmediatamente y consulte a su médico.
- No tome Cholib si está en periodo de lactancia o piensa hacerlo, porque se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas:

No se espera que Cholib produzca efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar herramientas o máquinas. No obstante, se deberá tener en cuenta que algunas personas se marean después de tomar Cholib.

Información importante sobre algunos de los componentes de Cholib

Cholib contiene tipos de azúcares denominados lactosa y sacarosa. Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares, hable con él antes de tomar este medicamento.

Cholib contiene lecitina de soja. Si es alérgico a los cacahuetes, a la soja o al aceite de cacahuete no utilice Cholib.

Cholib contiene amarillo anaranjado S (E110) que puede causar reacciones alérgicas.

3. Cómo tomar Cholib

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Su médico determinará la dosis apropiada para usted dependiendo de su estado, su tratamiento actual y su estado de riesgo personal.

La dosis habitual es un comprimido al día.

Puede tomar Cholib con o sin alimentos.

Los comprimidos deben tragarse con un vaso de agua.

Los comprimidos no se deben aplastar ni masticar.

Debe seguir una dieta baja en grasas o tomar otras medidas (por ej., ejercicio, pérdida de peso) mientras toma Cholib.

Si toma más Cholib del que debe

Si ha tomado más Cholib del que debe o si otra persona ha tomado su medicamento, informe a su médico o farmacéutico o póngase en contacto con el hospital más cercano.

Si olvidó tomar Cholib

No tome una dosis doble para compensar los comprimidos olvidados. Tome el siguiente comprimido a la hora habitual el día siguiente. Si está preocupado por ello, consulte a su médico o farmacéutico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

- Cualquier dolor de masa muscular, dolor a la palpación o debilidad sin explicación puede ser un signo de degradación muscular. Por tanto, si desarrolla cualquiera de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente, ya que en raras ocasiones se han dado casos de problemas musculares graves, incluyendo una degradación muscular que ocasione una lesión renal; y se han producido muertes muy raras veces. En comparación con un fibrato o una estatina tomados solos, el riesgo de degradación muscular aumenta al tomar estos 2 medicamentos juntos, como sucede con Cholib. Es superior en mujeres o pacientes mayores de 65 años.

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos graves mientras toman fenofibrato o simvastatina (ambos principios activos de Cholib):

- reacciones de hipersensibilidad (alérgicas) que incluyen: hinchazón de la cara, lengua y garganta, que puede causar dificultad al respirar (angioedema) (rara)
- una reacción alérgica grave que causa dificultad para respirar o mareos (reacción anafiláctica) (muy rara)
- reacción de hipersensibilidad a Cholib con síntomas como: dolor o inflamación de las articulaciones, inflamación de los vasos sanguíneos, cardenales poco habituales, hinchazón y erupciones de la piel, ronchas, sensibilidad de la piel al sol, fiebre, sofocos, dificultad para respirar y sensación de malestar, síntomas de una enfermedad similar al lupus (incluida erupción, trastornos de las articulaciones y efectos sobre los leucocitos)

- calambres o dolor, molestia o debilidad muscular, rotura muscular: estos pueden ser signos de inflamación o degradación muscular, que puede causar lesión renal o incluso la muerte
- dolor de estómago: puede ser un signo de que su páncreas está inflamado (pancreatitis)
- dolor en el pecho y dificultad para respirar: estos pueden ser signos de un coágulo de sangre en el pulmón (embolia pulmonar)
- dolor, enrojecimiento o hinchazón de las piernas: pueden ser signos de un coágulo de sangre en la pierna (trombosis venosa profunda)
- color amarillo de la piel y el blanco de los ojos (ictericia) o un aumento de las enzimas hepáticas: pueden ser signos de un hígado inflamado (hepatitis e insuficiencia hepática)
- incremento de la sensibilidad de la piel a la luz del sol, lámparas solares y cámaras bronceadoras
- erupción que puede producirse en la piel o úlceras en la boca (erupciones liquenoides medicamentosas)

Si experimenta cualquiera de los efectos adversos graves anteriormente enumerados, deje de tomar Cholib e informe inmediatamente a su médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más cercano; puede necesitar tratamiento médico urgente.

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos mientras toman Cholib, fenofibrato o simvastatina:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Aumento del nivel de “creatinina” en la sangre (sustancia excretada por los riñones)
- Aumento de los niveles en sangre de “homocisteína” (una cantidad excesiva de este aminoácido en la sangre está relacionada con un mayor riesgo de cardiopatía coronaria, ictus y enfermedad vascular periférica, aunque no se ha establecido la relación causal)

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- aumento del recuento de plaquetas en sangre
- elevaciones en los análisis de sangre de la función hepática (transaminasas)
- alteraciones digestivas (dolor de estómago, náuseas, vómitos, diarrea y flatulencia)
- infección del tracto respiratorio superior

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- problemas musculares
- piedras en la vesícula biliar
- erupciones, picazón, manchas rojas en la piel
- dolor de cabeza
- problemas sexuales

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- recuento bajo de hematíes (anemia)
- entumecimiento o debilidad de brazos y piernas
- confusión
- sensación de mareo
- sensación de agotamiento (astenia)
- aumento en la “urea” (producida por los riñones) reflejado en los análisis
- aumento en la “gamma glutamiltransferasa” (producida por el hígado) reflejado en los análisis
- aumento en la “fosfatasa alcalina” (producida por el sistema biliar) reflejado en los análisis
- aumento en la “creatinfosfoquinasa” (producida por el músculo) reflejado en los análisis
- caída en la hemoglobina (que transporta el oxígeno en la sangre) y de los leucocitos - reflejada en los análisis

- dificultades para dormir
- memoria deficiente o pérdida de memoria
- pérdida del pelo
- estreñimiento
- dispepsia
- visión borrosa y deterioro de la visión

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- ginecomastia (aumento de tamaño de la mama en hombres)

También se han comunicado los siguientes efectos adversos pero su frecuencia no puede estimarse a partir de la información disponible (frecuencia no conocida):

- erupción cutánea alérgica grave con ampollas
- complicaciones de las piedras en la vesícula biliar como un cólico, originado por la presencia de piedras en el conducto biliar, infección de los conductos biliares o de la vesícula
- diabetes mellitus
- disfunción eréctil
- sentimiento de depresión
- alteraciones del sueño, incluyendo pesadillas
- enfermedad pulmonar específica con dificultades para respirar (denominada enfermedad pulmonar intersticial)
- debilidad muscular constante
- aumento en los niveles de "hemoglobina glucosilada" y de los niveles de glucosa en sangre (marcadores del control de la glucosa en sangre en la diabetes mellitus) reflejado en los análisis
- miastenia grave (una enfermedad que provoca debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar). Miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares). Consulte a su médico si presenta debilidad en los brazos o las piernas que empeora después de periodos de actividad, visión doble o caída de los párpados, dificultad para tragar o dificultad para respirar

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Cholib

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice Cholib después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 30 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Cholib

Los principios activos son fenofibrato y simvastatina. Cada comprimido contiene 145 mg de fenofibrato y 20 mg de simvastatina.

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

Los demás ingredientes son:

Núcleo del comprimido:

Butil hidroxianisol (E320), monohidrato de lactosa, laurilsulfato sódico, almidón pregelatinizado (maíz), docusato sódico, sacarosa, ácido cítrico monohidratado (E330), hipromelosa (E464), crospovidona (E1202), estearato de magnesio (E572), celulosa microcristalina silicificada (compuesta de celulosa microcristalina y dióxido de silicio, coloidal anhidro), ácido ascórbico (E300).

Cubierta pelicular:

Alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado (E1203), dióxido de titanio (E171), talco (E553b), lecitina (derivada de soja (E322)), goma xantana (E415), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), amarillo anaranjado S (E110).

Aspecto de Cholib y contenido del envase

Comprimido recubierto con película oval, biconvexo, de color beige oscuro, con la inscripción 145/20 en un lado. El diámetro es de aproximadamente 19,3 x 9,3 mm y el peso del comprimido es de unos 734 mg.

Los comprimidos se presentan en cajas de cartón con blísters que contienen 10, 30 o 90 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Ireland

Fabricante:

Mylan Laboratories SAS, Route de Belleville - Lieu-dit Maillard, 01400 Châtillon-sur-Chalaronne - Francia.

Mylan Hungary Kft., Mylan utca 1, Komárom 2900, Hungría

Astrea Fontaine, Site De Fontaine, Rue Des Pres Potets, Fontaine Les Dijon, 21121, France

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento, dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Viatris

Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

Ireland

Viatris Limited

Tel: +353 1 8711600

Norge

Viatris AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: + 359 2 4455 400

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Österreich

Viatris Austria GmbH

Tel: + 43 1 863 90

Česká republika

Italia

Polska

Viatris CZ s.r.o. Tel: +420 222 004 400	Viatris Italia S.r.l. Tel: + 39 (0) 2 61246921	Viatris Healthcare Sp. z o.o. Tel: +48 22 546 64 00
Danmark Viatris ApS Tlf. +45 28 11 69 32	Kύπρος CPO Pharmaceuticals Ltd Τηλ: +357 22863100	Portugal Viatris Healthcare, Lda. Tel : +351 214 127 200
Deutschland Viatris Healthcare GmbH Tel: +49 800 0700 800	Latvija Viatris SIA Tel: + 371 67 605 580	România BGP Products S.R.L. Tel: +40 372 579 000
Eesti Viatris OÜ Tel: + 372 6363052	Lietuva Viatris UAB Tel: +370 52 051 288	Slovenija Viatris d.o.o. Tel: + 386 (0)123 63 180
Ελλάδα Viatris Hellas Ltd Τηλ.: +30 2100 100 002	Luxembourg/Luxemburg Viatris Tel/Tél: + 32 2 658 6100	Slovenská republika Viatris Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 32 199 100
España Viatris Pharmaceuticals, S.L. +34 900 102 712	Magyarország Viatris Healthcare Kft Tel: +36 1 465 2100	Suomi/Finland Viatris Oy Puh/Tel: +358 20 720 9555
France Viatris Santé Tél: + 33 (0)1 40 80 15 55(0)1 56 64 10 70	Malta V.J. Salomone Pharma Ltd. Tel: +356 21 22 01 74	Sverige Viatris AB Tel: +46 8 630 19 00
Hrvatska Viatris Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 1 23 50 599	Nederland Viatris Healthcare B.V. Tel: +31 (0)20 426 33 00	

Fecha de la última revisión de este prospecto: <MM/AAAA>

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

Prospecto: información para el usuario

Cholib 145 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película

fenofibrato/simvastatina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Cholib y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cholib
3. Cómo tomar Cholib
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cholib
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Cholib y para qué se utiliza

Cholib contiene dos principios activos diferentes: fenofibrato (pertenece al grupo de los denominados ‘fibratos’) y simvastatina (pertenece al grupo de las denominadas ‘estatinas’). Ambos se utilizan para reducir los niveles de colesterol total, colesterol “malo” (LDL) y sustancias grasas denominadas triglicéridos en la sangre. Además, ambos elevan los niveles del colesterol “bueno” (HDL).

¿Qué debo saber sobre el colesterol y los triglicéridos?

El colesterol es una de las distintas grasas presentes en la sangre. El colesterol total está constituido principalmente por colesterol LDL y colesterol HDL.

El colesterol LDL se conoce como colesterol «malo» porque se acumula en las paredes de las arterias y puede formar placas. Con el tiempo, la acumulación de placas puede llegar a obstruir las arterias.

El colesterol HDL se conoce como colesterol «bueno» porque ayuda a evitar que el colesterol «malo» se acumule en las arterias y protege frente a las enfermedades cardíacas.

Los triglicéridos son otro tipo de grasa presente en la sangre que pueden aumentar el riesgo de sufrir problemas cardíacos.

En la mayoría de las personas, los problemas con el colesterol o los triglicéridos pasan inadvertidos al principio. El médico puede conocer sus cifras de lípidos con un sencillo análisis de sangre. Visite al médico con regularidad para que le vigile sus niveles de lípidos.

Cholib se utiliza en adultos con alto riesgo de problemas como ataque de corazón o ictus que tienen niveles elevados en la sangre de los 2 tipos de grasas (triglicéridos y colesterol LDL). Se administra para reducir los triglicéridos y aumentar el colesterol bueno (colesterol HDL) en pacientes cuyo colesterol malo (colesterol LDL) ya se ha controlado utilizando únicamente simvastatina con una dosis de 40 mg.

Debe seguir una dieta baja en grasas o tomar otras medidas (por ej., ejercicio, pérdida de peso) durante el tratamiento con Cholib.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cholib

No tome Cholib:

- si es alérgico al fenofibrato o a la simvastatina o a cualquier otro de los ingredientes de Cholib (incluidos en la sección 6)
- si es alérgico a los cacahuetes, aceite de cacahuete, lecitina de soja o sustancias relacionadas
- si mientras toma otros medicamentos, ha tenido alguna reacción alérgica o lesiones cutáneas producidas por la luz del sol o la luz UV (estos medicamentos incluyen otros fibratos y un medicamento antiinflamatorio denominado “ketoprofeno”)
- si tiene problemas de hígado o vesícula
- si tiene pancreatitis (páncreas inflamado que causa dolor abdominal), que no esté *causado por niveles elevados de grasas en la sangre*
- si tiene problemas renales moderados o graves.
- si tiene antecedentes de problemas musculares durante el tratamiento para reducir el nivel de grasas en la sangre con cualquiera de los principios activos de este medicamento o con otras estatinas (como atorvastatina, pravastatina o rosuvastatina) o fibratos (como bezafibrato o gemfibrozilo)
- si ya toma los siguientes medicamentos:
 - danazol (una hormona artificial utilizada para tratar la endometriosis)
 - ciclosporina (un medicamento utilizado frecuentemente en pacientes sometidos a transplante de órganos)
 - itraconazol, ketoconazol, fluconazol o posaconazol (medicamentos para infecciones por hongos)
 - inhibidores de la proteasa del VIH como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir (medicamentos utilizados en la infección por VIH y SIDA)
 - cobicistat (medicamento utilizado para la infección por VIH)
 - eritromicina, claritromicina o telitromicina (medicamentos para infecciones bacterianas)
 - nefazodona (un medicamento para la depresión)
 - amiodarona (un medicamento para las alteraciones del ritmo cardiaco) o verapamilo (un medicamento utilizado para presión arterial alta, el dolor de pecho asociado con una cardiopatía y otras afecciones cardíacas)
 - agentes antivíricos para la hepatitis C como elbasvir, grazoprevir, glecaprevir o pibrentasvir (utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis C)
- si ya está en tratamiento y continuará su tratamiento con:
 - un fármaco (por ej., gemfibrozilo)
 - una estatina (medicamento para reducir los niveles de grasas en sangre, por ej., simvastatina, atorvastatina)
- si tiene menos de 18 años
- si está embarazada o si está en periodo de lactancia

No tome Cholib si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Advertencias y precauciones:

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Cholib si:

- tiene una glándula tiroides poco activa (hipotiroidismo)
- si tiene previsto someterse a una operación. Quizá tenga que dejar de tomar Cholib durante un breve periodo de tiempo

- bebe grandes cantidades de alcohol (más de 21 unidades (210 ml) a la semana de alcohol puro)
- tiene dolor en el pecho y nota dificultad al respirar. Estos pueden ser signos de un coágulo de sangre en el pulmón (embolia pulmonar)
- sufre una enfermedad pulmonar grave
- tiene una enfermedad renal
- usted o un familiar cercano tiene un problema muscular hereditario
- está tomando o, durante los últimos 7 días, ha tomado o se le ha administrado un medicamento denominado ácido fusídico (un medicamento para combatir las infecciones bacterianas)
- está tomando agentes antivíricos para la hepatitis C como elbasvir o grazoprevir (utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis C)
- tiene o ha tenido miastenia (una enfermedad que cursa con debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar) o miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares), ya que las estatinas a veces pueden agravar la enfermedad o provocar la aparición de miastenia (ver sección 4)

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica en su caso, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Cholib. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Informe también a su médico o farmacéutico si presenta debilidad muscular constante. Podrían ser necesarias pruebas y medicamentos adicionales para diagnosticar y tratar este problema.

Su médico le hará un análisis de sangre antes de que empiece a tomar Cholib. Su finalidad es comprobar hasta qué punto funciona bien su hígado.

Quizá el médico desee hacerle además análisis de sangre para comprobar hasta qué punto funciona bien su hígado después de que empiece a tomar Cholib.

Mientras esté tomando este medicamento, su médico le realizará un control exhaustivo si tiene diabetes o tiene riesgo de desarrollar la enfermedad. Es probable que tenga riesgo de desarrollar diabetes si tiene niveles altos de azúcares y grasas en la sangre, sobrepeso y presión arterial alta.

Es posible que su médico le haga un análisis de sangre para comprobar sus músculos antes y después de iniciar el tratamiento.

Niños y adolescentes

Cholib no debe administrarse a niños ni a adolescentes (edad inferior a 18 años).

Toma de Cholib con otros medicamentos:

Es especialmente importante que informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar otros medicamentos. Esto afecta también a los medicamentos sin receta, incluidos los medicamentos a base de plantas.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- danazol (una hormona artificial utilizada para tratar la endometriosis)
- ciclosporina (un medicamento utilizado frecuentemente en pacientes sometidos a transplante de órganos)
- itraconazol, ketoconazol, fluconazol o posaconazol (medicamentos para infecciones por hongos)
- inhibidores de la proteasa del VIH como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir (medicamentos utilizados en la infección por VIH y SIDA)
- cobicitat (medicamento utilizado para la infección por VIH)
- elbasvir, grazoprevir, glecaprevir o pibrentasvir (utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis C)
- eritromicina, claritromicina o telitromicina (medicamentos para infecciones bacterianas)

- nefazodona (un medicamento para la depresión)
- amiodarona (un medicamento para las alteraciones del ritmo cardiaco) o verapamilo (un medicamento utilizado para presión arterial alta, el dolor de pecho asociado con una cardiopatía y otras afecciones cardíacas)
- un fibrato (por ej., fenofibrato, gemfibrozilo)
- una estatina (por ej., simvastatina, atorvastatina)

No tome Cholib si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

En particular informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos (tomar Cholib con cualquiera de estos medicamentos puede aumentar el riesgo de problemas musculares):

- dosis altas de al menos 1 gramo al día de niacina (ácido nicotínico) o un tratamiento que contenga niacina (medicamento para reducir los niveles de grasas en la sangre)
- colchicina (un medicamento utilizado para tratar la gota)

No tome ácido fusídico (un medicamento para combatir las infecciones bacterianas) mientras utiliza este medicamento.

Aparte de los medicamentos incluidos anteriormente, informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquiera de los siguientes medicamentos:

- anticoagulantes como warfarina, fluindiona, fenprocumona o acenocumarol (medicamentos para prevenir los coágulos de sangre)
- pioglitazona (una clase particular de medicamentos para tratar la diabetes)
- rifampicina (un medicamento utilizado para tratar la tuberculosis)

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica en su caso, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Cholib. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cholib con alimentos y bebidas

El zumo de pomelo contiene uno o varios componentes que alteran el modo en que el cuerpo utiliza Cholib. No tome zumo de pomelo con Cholib ya que puede aumentar su riesgo de problemas musculares.

Embarazo y lactancia

- No tome Cholib si está embarazada, intenta quedarse embarazada o cree que puede estarlo. Si se queda embarazada mientras toma Cholib, deje de tomarlo inmediatamente y consulte a su médico.
- No tome Cholib si está en periodo de lactancia o piensa hacerlo, porque se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas:

No se espera que Cholib produzca efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar herramientas o máquinas. No obstante, se deberá tener en cuenta que algunas personas se marean después de tomar Cholib.

Información importante sobre algunos de los componentes de Cholib

Cholib contiene tipos de azúcares denominados lactosa y sacarosa. Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares, hable con él antes de tomar este medicamento.

Cholib contiene lecitina de soja. Si es alérgico a los cacahuetes, a la soja o al aceite de cacahuete no utilice Cholib.

3. Cómo tomar Cholib

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Su médico determinará la dosis apropiada para usted dependiendo de su estado, su tratamiento actual y su estado de riesgo personal.

La dosis habitual es un comprimido al día.

Puede tomar Cholib con o sin alimentos.

Los comprimidos deben tragarse con un vaso de agua.

Los comprimidos no se deben aplastar ni masticar.

Debe seguir una dieta baja en grasas o tomar otras medidas (por ej., ejercicio, pérdida de peso) mientras toma Cholib.

Si toma más Cholib del que debe

Si ha tomado más Cholib del que debe o si otra persona ha tomado su medicamento, informe a su médico o farmacéutico o póngase en contacto con el hospital más cercano.

Si olvidó tomar Cholib

No tome una dosis doble para compensar los comprimidos olvidados. Tome el siguiente comprimido a la hora habitual el día siguiente. Si está preocupado por ello, consulte a su médico o farmacéutico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

- Cualquier dolor de masa muscular, dolor a la palpación o debilidad sin explicación puede ser un signo de degradación muscular. Por tanto, si desarrolla cualquiera de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente, ya que en raras ocasiones se han dado casos de problemas musculares graves, incluyendo una degradación muscular que ocasione una lesión renal; y se han producido muertes muy raras veces. En comparación con un fibrato o una estatina tomados solos, el riesgo de degradación muscular aumenta al tomar estos 2 medicamentos juntos, como sucede con Cholib. Es superior en mujeres o pacientes mayores de 65 años.

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos graves mientras toman fenofibrato o simvastatina (ambos principios activos de Cholib):

- reacciones de hipersensibilidad (alérgicas) que incluyen: hinchazón de la cara, lengua y garganta, que puede causar dificultad al respirar (angioedema) (rara)
- una reacción alérgica grave que causa dificultad para respirar o mareos (reacción anafiláctica) (muy rara)

- reacción de hipersensibilidad a Cholib con síntomas como: dolor o inflamación de las articulaciones, inflamación de los vasos sanguíneos, cardenales poco habituales, hinchazón y erupciones de la piel, ronchas, sensibilidad de la piel al sol, fiebre, sofocos, dificultada para respirar y sensación de malestar, síntomas de una enfermedad similar al lupus (incluida erupción, trastornos de las articulaciones y efectos sobre los leucocitos)
- calambres o dolor, molestia o debilidad muscular, rotura muscular: estos pueden ser signos de inflamación o degradación muscular, que puede causar lesión renal o incluso la muerte
- dolor de estómago: puede ser un signo de que su páncreas está inflamado (pancreatitis)
- dolor en el pecho y dificultad para respirar: estos pueden ser signos de un coágulo de sangre en el pulmón (embolia pulmonar)
- dolor, enrojecimiento o hinchazón de las piernas: pueden ser signos de un coágulo de sangre en la pierna (trombosis venosa profunda)
- color amarillo de la piel y el blanco de los ojos (ictericia) o un aumento de las enzimas hepáticas: pueden ser signos de un hígado inflamado (hepatitis e insuficiencia hepática)
- incremento de la sensibilidad de la piel a la luz del sol, lámparas solares y cámaras bronceadoras
- erupción que puede producirse en la piel o úlceras en la boca (erupciones liquenoides medicamentosas)

Si experimenta cualquiera de los efectos adversos graves anteriormente enumerados, deje de tomar Cholib e informe inmediatamente a su médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más cercano; puede necesitar tratamiento médico urgente.

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos mientras toman Cholib, fenofibrato o simvastatina:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Aumento del nivel de “creatinina” en la sangre (sustancia excretada por los riñones)
- Aumento de los niveles en sangre de “homocisteína” (una cantidad excesiva de este aminoácido en la sangre está relacionada con un mayor riesgo de cardiopatía coronaria, ictus y enfermedad vascular periférica, aunque no se ha establecido la relación causal)

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- aumento del recuento de plaquetas en sangre
- elevaciones en los análisis de sangre de la función hepática (transaminasas)
- alteraciones digestivas (dolor de estómago, náuseas, vómitos, diarrea y flatulencia)
- infección del tracto respiratorio superior

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- problemas musculares
- piedras en la vesícula biliar
- erupciones, picazón, manchas rojas en la piel
- dolor de cabeza
- problemas sexuales

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- recuento bajo de hematíes (anemia)
- entumecimiento o debilidad de brazos y piernas
- confusión
- sensación de mareo
- sensación de agotamiento (astenia)
- aumento en la “urea” (producida por los riñones) reflejado en los análisis

- aumento en la “gamma glutamiltransferasa” (producida por el hígado) reflejado en los análisis
- aumento en la “fosfatasa alcalina” (producida por el sistema biliar) reflejado en los análisis
- aumento en la “creatinfosfoquinasa” (producida por el músculo) reflejado en los análisis
- caída en la hemoglobina (que transporta el oxígeno en la sangre) y de los leucocitos - reflejada en los análisis
- dificultades para dormir
- memoria deficiente o pérdida de memoria
- pérdida del pelo
- estreñimiento
- dispepsia
- visión borrosa y deterioro de la visión

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- ginecomastia (aumento de tamaño de la mama en hombres)

También se han comunicado los siguientes efectos adversos pero su frecuencia no puede estimarse a partir de la información disponible (frecuencia no conocida):

- erupción cutánea alérgica grave con ampollas
- complicaciones de las piedras en la vesícula biliar como un cólico, originado por la presencia de piedras en el conducto biliar, infección de los conductos biliares o de la vesícula
- diabetes mellitus
- disfunción eréctil
- sentimiento de depresión
- alteraciones del sueño, incluyendo pesadillas
- enfermedad pulmonar específica con dificultades para respirar (denominada enfermedad pulmonar intersticial)
- debilidad muscular constante
- aumento en los niveles de “hemoglobina glucosilada” y de los niveles de glucosa en sangre (marcadores del control de la glucosa en sangre en la diabetes mellitus) reflejado en los análisis
- miastenia grave (una enfermedad que provoca debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar). Miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares). Consulte a su médico si presenta debilidad en los brazos o las piernas que empeora después de períodos de actividad, visión doble o caída de los párpados, dificultad para tragar o dificultad para respirar

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Cholib

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice Cholib después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 30 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Cholib

Los principios activos son fenofibrato y simvastatina. Cada comprimido contiene 145 mg de fenofibrato y 40 mg de simvastatina.

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

Los demás ingredientes son:

Núcleo del comprimido:

Butil hidroxianisol (E320), monohidrato de lactosa, laurilsulfato sódico, almidón pregelatinizado (maíz), docusato sódico, sacarosa, ácido cítrico monohidratado (E330), hipromelosa (E464), crospovidona (E1202), estearato de magnesio (E572), celulosa microcristalina silicificada (compuesta de celulosa microcristalina y dióxido de silicio, coloidal anhidro), ácido ascórbico (E300).

Cubierta pelicular:

Alcohol de polivinilo parcialmente hidrolizado (E1203), dióxido de titanio (E171), talco (E553b), lecitina (derivada de soja (E322)), goma xantana (E415), óxido de hierro rojo (E172).

Aspecto de Cholib y contenido del envase

Comprimido recubierto con película oval, biconvexo, de color rojo ladrillo, con la inscripción 145/40 en un lado. El diámetro es de aproximadamente 19,3 x 9,3 mm y el peso del comprimido es de unos 840 mg.

Los comprimidos se presentan en cajas de cartón con blísters que contienen 10, 30 o 90 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Ireland

Fabricante:

Mylan Laboratories SAS, Route de Belleville - Lieu-dit Maillard, 01400 Châtillon-sur-Chalaronne - Francia.

Mylan Hungary Kft., Mylan utca 1, Komárom 2900, Hungría

Astrea Fontaine, Site De Fontaine, Rue Des Pres Potets, Fontaine Les Dijon, 21121, France

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento, dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

Viatris

Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

Ireland

Viatris Limited

Tel: +353 1 8711600

Norge

Viatris AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

България Майлан ЕООД Тел.: + 359 2 4455 400	Ísland Icepharma hf. Sími: +354 540 8000	Österreich Viatris Austria GmbH Tel: + 43 1 863 90
Česká republika Viatris CZ s.r.o. Tel: +420 222 004 400	Italia Viatris Italia S.r.l. Tel: + 39 (0) 2 61246921	Polska Viatris Healthcare Sp. z o.o. Tel: +48 22 546 64 00
Danmark Viatris ApS Tlf: + 45 28 11 69 32	Kύπρος CPO Pharmaceuticals Ltd Τηλ: +357 22863100	Portugal Viatris Healthcare, Lda. Tel : +351 214 127 200
Deutschland Viatris Healthcare GmbH Tel: +49 800 0700 800	Latvija Viatris SIA Tel: + 371 67 605 580	România BGP Products S.R.L. Tel: +40 372 579 000
Eesti Viatris OÜ Tel: + 372 6363052	Lietuva Viatris UAB Tel: +370 52 051 288	Slovenija Viatris d.o.o. Tel: + 386 (0)123 63 180
Ελλάδα Viatris Hellas Ltd Τηλ.: +30 2100 100 002	Luxembourg/Luxemburg Viatris Tel/Tél: + 32 2 658 6100	Slovenská republika Viatris Slovakia s.r.o. Tel: +421 2 32 199 100
España Viatris Pharmaceuticals, S.L. +34 900 102 712	Magyarország Viatris Healthcare Kft Tel: +36 1 465 2100	Suomi/Finland Viatris Oy Puh/Tel: +358 20 720 9555
France Viatris Santé Tél: + 33 (0)1 40 80 15 55	Malta V.J. Salomone Pharma Ltd Tel: +356 21 22 01 74	Sverige Viatris AB Tel: +46 8 630 19 00
Hrvatska Viatris Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 1 2350 599	Nederland Viatris Healthcare B.V. Tel: +31 (0)20 426 33 00	

Fecha de la última revisión de este prospecto: <MM/AAAA>

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.