

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cholib 145 mg/20 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um comprimido revestido por película contém 145 mg de fenofibrato e 20 mg de simvastatina.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Um comprimido revestido por película contém 160,1 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada), 145 mg de sacarose, 0,7 mg de lecitina de soja (E322) e 0,17 mg de Amarelo-sol FCF (E110).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película oval, biconvexo, castanho-claro com contornos biselados e 145/20 gravado num dos lados. O comprimido tem as dimensões aproximadas de 19,3 x 9,3 mm de diâmetro e pesa cerca de 734 mg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cholib é indicado como terapêutica adjuvante da dieta e exercício em doentes adultos com elevado risco cardiovascular e dislipidemia mista, de modo a reduzir os triglicéridos e aumentar os níveis de C-HDL quando os níveis de C-LDL estiverem adequadamente controlados através da dose correspondente de simvastatina em monoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Antes de se considerar a terapêutica com Cholib, devem tratar-se adequadamente as causas secundárias de hiperlipidemia como, por exemplo, diabetes mellitus tipo II não controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótica, disproteinemia, doença hepática obstrutiva, tratamento farmacológico (como estrogénios orais) e alcoolismo. Além disso, os doentes devem ser submetidos a uma dieta padrão de redução do colesterol e dos triglicéridos que deve ser continuada durante o tratamento.

Posologia

A dose recomendada é um comprimido por dia. Deve evitarse o sumo de toranja (ver secção 4.5).

A resposta à terapêutica deve ser monitorizada através da determinação dos valores séricos de lípidos (colesterol total (CT), C-LDL, triglicéridos TG)).

Doentes idosos (≥ 65 anos)

Não é necessário o ajuste da dose. Recomenda-se a dose habitual, exceto em casos de função renal diminuída com uma taxa de filtração glomerular estimada < 60 ml/min/1,73 m² em que Cholib é contraindicado (ver secção 4.3).

Doentes com compromisso renal

Cholib é contraindicado em doentes com insuficiência renal moderada a grave cuja taxa de filtração glomerular estimada seja < 60 ml/min/1,73 m² (ver secção 4.3).

Cholib deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência renal ligeira cuja taxa de filtração glomerular estimada seja de 60 a 89 ml/min/1,73 m² (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso hepático

Cholib não foi estudado em doentes com compromisso hepático pelo que é contraindicado nesta população (ver secção 4.3).

População pediátrica

Cholib é contraindicado em crianças e adolescentes até aos 18 anos (ver secção 4.3).

Terapêutica concomitante

Em doentes a tomar medicamentos que contêm elbasvir ou grazoprevir concomitantemente com Cholib, a dose de simvastatina não deve exceder os 20 mg/dia. (Ver secções 4.4 e 4.5.)

Modo de administração

Cada comprimido deve ser engolido inteiro com um copo de água. Os comprimidos não devem ser esmagados nem mastigados. Podem ser tomados com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas, aos amendoins, à soja ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver também secção 4.4)
- Reação fotoalérgica ou fototóxica conhecida durante o tratamento com fibratos ou cetoprofeno
- Doença hepática ativa ou aumentos persistentes e inexplicados das transaminases séricas
- Colecistopatia conhecida
- Pancreatite crónica ou aguda com a exceção de pancreatite aguda devida a hipertrigliceridemia grave
- Insuficiência renal moderada a grave (taxa de filtração glomerular estimada < 60 ml/min/1,73 m²)
- Administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (fármacos que aumentam a AUC em, aproximadamente, 5 vezes ou mais) (p. ex. itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, inibidores da protease do VIH (p. ex: nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona e medicamentos contendo cobicistate) (ver secções 4.4 e 4.5)
- Administração concomitante de gemfibrozil, ciclosporina ou danazol (ver secções 4.4 e 4.5)
- Administração concomitante de glecaprevir/pibrentasvir (ver secção 4.5)
- População pediátrica (idade inferior a 18 anos)
- Gravidez e amamentação (ver secção 4.6)
- História pessoal de miopatia e/ou rabdomiólise com estatinas e/ou fibratos ou aumento confirmado da creatinofosfoquinase superior a cinco vezes o limite superior do normal (LSN) após um tratamento com estatinas (ver secção 4.4)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Músculo

Foi relatada toxicidade musculosquelética, incluindo casos raros de rabdomiólise com ou sem insuficiência renal, com a administração de substâncias hipolipemiantes como fibratos e estatinas. Sabe-se que o risco de miopatia com estatinas e fibratos está relacionado com a dose de cada componente e com a natureza do fibrato.

Função reduzida das proteínas de transporte

A função reduzida das proteínas de transporte OATP hepáticas pode aumentar a exposição sistémica da simvastatina e aumentar o risco de miopatia e rabdomiólise. A função reduzida pode resultar da inibição por interação com outros medicamentos (p. ex., ciclosporina) ou surgir em doentes portadores do genótipo SLCO1B1 c.521T>C.

Os doentes portadores do alelo do gene SLCO1B1 (c.521T>C), que codifica uma proteína OATP1B1 menos ativa, apresentam uma maior exposição sistémica da simvastatina e maior risco de miopatia. Na ausência de testes genéticos, o risco de miopatia relacionada com doses elevadas de simvastatina (80 mg) é de 1%, de uma forma geral. Com base nos resultados do ensaio SEARCH, os portadores homozigóticos do alelo C (também denominados CC) tratados com 80 mg apresentam um risco de 15% de miopatia no prazo de um ano, enquanto o risco para portadores heterozigóticos do alelo C (CT) é de 1,5%. Em doentes com o genótipo mais frequente (TT) o risco correspondente é de 0,3% (ver secção 5.2).

Miopatia necrosante imunomedida (IMNM)

Foram notificados casos raros de miopatia necrosante imunomedida (IMNM – *immune-mediated necrotizing myopathy*), uma miopatia autoimune, associados à utilização de estatinas. A IMNM é caracterizada clinicamente por: fraqueza muscular proximal e elevação da creatinaquinase sérica, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatinas; anticorpo anti-HMG-CoA redutase positivo; biopsia muscular demonstrativa de miopatia necrosante e melhoria com fármacos imunossupressores. Poderão ser necessários testes neuromusculares e serológicos adicionais. Poderá ser necessário o tratamento com fármacos imunossupressores. Pondere cuidadosamente o risco de IMNM antes de iniciar uma terapêutica com outras estatinas. Se iniciar uma terapêutica com outras estatinas, monitorize os sinais e sintomas da IMNM.

Medidas para reduzir o risco de miopatia causada por interações medicamentosas

O risco de toxicidade muscular pode aumentar se Cholib for administrado com outro fibrato, estatina, niacina, ácido fusídico ou outras substâncias concomitantes específicas (para interações específicas ver secção 4.5). Os médicos que considerem a hipótese de uma terapêutica combinada com Cholib e doses hipolipemiantes (≥ 1 g/dia) de niacina (ácido nicotínico) ou medicamentos que contenham niacina devem ponderar com cuidado os potenciais benefícios e riscos, bem como monitorizar atentamente os doentes em relação a sinais e sintomas de dor muscular, sensibilidade ou fraqueza muscular, sobretudo durante os primeiros meses da terapêutica e quando a dose de um dos medicamentos for aumentada.

O risco de miopatia e rabdomiólise aumenta significativamente com a utilização concomitante de simvastatina com inibidores potentes do (CYP) 3A4 (ver secções 4.3 e 4.5).

A simvastatina é um substrato do transportador de efluxo da Proteína Resistente ao Cancro da Mama (BCRP). A administração concomitante de medicamentos inibidores da BCRP (por exemplo, elbasvir e grazoprevir) pode levar ao aumento das concentrações plasmáticas de simvastatina e a risco aumentado de miopatia; por isso, dependendo da dose prescrita, deve ser considerado um ajuste de dose de simvastatina. A administração concomitante de elbasvir e grazoprevir com simvastatina não foi estudada; no entanto, a dose de simvastatina não deve exceder os 20 mg por dia em doentes a fazer tratamento concomitante com medicamentos que contêm elbasvir ou grazoprevir (ver secção 4.5).

O risco de miopatia é aumentado pelos elevados níveis de atividade inibidora da redutase da HMG-CoA plasmática (ou seja, aumento dos níveis plasmáticos de simvastatina e de ácido da simvastatina), que, em parte, pode dever-se a interação medicamentosa, a qual interfere com o metabolismo da simvastatina e/ou com as vias do transportador (ver secção 4.5).

Cholib não pode ser administrado concomitantemente com ácido fusídico. Foram relatados casos de rabdomiólise (incluindo algumas mortes) em doentes com administração concomitante de uma estatina e de ácido fusídico (ver secção 4.5). No caso dos doentes para quem a utilização de ácido

fusídico sistémico é considerada essencial, o tratamento com estatinas deve ser descontinuado enquanto durar o tratamento com ácido fusídico. Deve-se aconselhar o doente a consultar imediatamente um médico se surgirem quaisquer sintomas de fraqueza, dor ou sensibilidade muscular.

A terapêutica com estatinas pode ser reintroduzida sete dias após a última dose de ácido fusídico. Em circunstâncias excepcionais, onde é necessária a utilização de ácido fusídico sistémico como, por exemplo, no tratamento de infecções graves, a necessidade de uma administração concomitante de Cholib e de ácido fusídico só deve ser considerada caso a caso e sob uma supervisão médica restrita.

Medição da creatinaquinase

A creatinaquinase não deve ser medida a seguir a um exercício intenso nem na presença de qualquer causa alternativa plausível do aumento de creatinaquinase, pois tal dificulta a interpretação dos valores. Se os níveis de creatinaquinase forem significativamente elevados na linha de base ($> 5 \times$ LSN), os níveis devem ser novamente medidos 5 a 7 dias depois para confirmação dos resultados.

Antes do tratamento

Todos os doentes que estejam a iniciar a terapêutica ou cuja dose de sínvastatina seja aumentada devem ser informados sobre o risco de miopatia e instruídos para informar de imediato qualquer dor muscular, sensibilidade muscular ou fraqueza inexplicada.

Deve ter-se cuidado com doentes que apresentem fatores de predisposição para rabdomiólise. Para estabelecer um valor de base de referência, é necessário medir um nível de creatinaquinase antes de iniciar um tratamento nas seguintes situações:

- Idoso ≥ 65 anos
- Sexo feminino
- Compromisso renal
- Hipotiroidismo não controlado
- Hipoalbuminemia
- Historial pessoal ou familiar de afeções musculares hereditárias
- Historial de toxicidade muscular com uma estatina ou um fibrato
- Abuso de álcool

Nestas situações, o risco do tratamento deve ser ponderado em relação ao possível benefício e recomenda-se monitorização clínica.

Para estabelecer um valor de base de referência, é necessário medir os níveis de creatinafosfoquinase e recomenda-se monitorização clínica.

Se um doente já tiver sofrido uma afeção muscular devido a um fibrato ou a uma estatina, o tratamento com um fármaco diferente da classe deve ser iniciado com precaução. Se os níveis de creatinaquinase forem significativamente elevados na linha de base ($> 5 \times$ LSN), o tratamento não deve ser iniciado.

Caso se suspeite de miopatia por qualquer outro motivo, o tratamento deve ser interrompido.

A terapêutica com Cholib deve ser temporariamente interrompida uns dias antes de uma cirurgia eletiva major e se ocorrer qualquer condição médica ou cirúrgica major.

Afeções hepáticas

Foram relatados aumentos dos níveis de transaminases em alguns doentes tratados com sínvastatina ou fenofibrato. Na maioria dos casos, estes aumentos eram transitórios, pequenos e assintomáticos sem necessidade de interromper o tratamento.

Os níveis de transaminases têm de ser monitorizados antes do início do tratamento, de 3 em 3 meses durante os primeiros 12 meses de tratamento e depois disso periodicamente. Deve prestar-se atenção a doentes cujos níveis de transaminases aumentam, e interromper a terapêutica se os níveis de aspartato aminotransferase (AST), também conhecida por transaminase glutamil oxalacética sérica

(SGOT), e de alanina aminotransferase (ALT), também conhecida por transaminase glutamica pirúvica sérica (SGPT), aumentarem para um valor 3 vezes superior ao limite superior do normal.

Se surgirem sintomas indicadores de hepatite (ex.: icterícia, prurido) e o diagnóstico for confirmado por análises laboratoriais, deve interromper-se a terapêutica com Cholib.

Cholib deve ser utilizado com precaução em doentes que consumam quantidades substanciais de álcool.

Pancreatite

Foram relatados casos de pancreatite em doentes que tomavam fenofibrato (ver secções 4.3 e 4.8). Esta ocorrência pode representar uma falta de eficácia em doentes com hipertrigliceridemia grave, um aumento induzido das enzimas pancreáticas ou um fenómeno secundário mediado pela formação de cálculo ou de sedimento nas vias biliares com obstrução do colédoco.

Função renal

Cholib é contraindicado em doentes com compromisso renal moderado a grave (ver secção 4.3).

Cholib deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência renal ligeira cuja taxa de filtração glomerular estimada seja de 60 a 89 ml/min/1,73 m² (ver secção 4.2).

Foram relatados aumentos reversíveis da creatinina sérica em doentes submetidos a monoterapia com fenofibrato ou com administração concomitante de estatinas. Geralmente, os aumentos da creatinina sérica eram estáveis ao longo do tempo sem qualquer sinal de continuidade em terapêuticas de longa duração e com tendência para voltar aos valores de base após a interrupção do tratamento.

Durante os ensaios clínicos, 10% dos doentes tiveram um aumento da creatinina em relação à linha de base superior a 30 µmol/l com a administração concomitante de fenofibrato e simvastatina versus 4,4% com a monoterapia com estatinas. 0,3% dos doentes com administração concomitante tiveram aumentos da creatinina clinicamente relevantes para valores > 200 µmol/l.

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

Doença pulmonar intersticial

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

Diabetes mellitus

Algumas evidências sugerem que as estatinas como classe farmacológica podem elevar a glicemia e em alguns doentes, com elevado risco de ocorrência futura de diabetes, podem induzir um nível de hiperglicemia em que o tratamento formal de diabetes é adequado. Este risco é, no entanto, suplantado pela redução do risco vascular das estatinas e, portanto, não deve ser uma condição para interromper o tratamento com estatinas. Os doentes em risco (glicemia em jejum entre 5,6 e 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensão) devem ser monitorizados tanto clínica como bioquimicamente, de acordo com as orientações nacionais.

Episódios trombembólicos venosos

No estudo FIELD, foi relatado um aumento estatisticamente significativo da incidência de embolia pulmonar (0,7% no grupo do placebo versus 1,1% no grupo do fenofibrato; p=0,022) e um aumento estatisticamente não significativo de tromboses venosas profundas (1,0% (48/4.900 doentes) no grupo do placebo versus 1,4% (67/4.895) no grupo do fenofibrato; p=0,074). O aumento do risco de episódios trombóticos venosos pode estar relacionado com o nível de homocisteína aumentado, um

fator de risco em termos de trombose, e outros fatores não identificados. O significado clínico não é claro. Deste modo, deve ter-se cuidado com doentes que tenham um historial de embolia pulmonar.

Miastenia grave

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

Excipientes

Dado que este medicamento contém lactose, os doentes com problemas hereditários graves de intolerância à galactose, de deficiência de lactase ou de malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Dado que este medicamento contém sacarose, os doentes com problemas hereditários graves de intolerância à frutose, de malabsorção de glucose-galactose ou de insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

Este medicamento contém Amarelo-sol FCF (E110) que pode causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com Cholib.

Interações relevantes para monoterapias

Inibidores do CYP 3A4

A simvastatina é um substrato do citocromo P450 3A4.

Existem múltiplos mecanismos que podem contribuir para potenciais interações com os inibidores da redutase da HMG-CoA. Os fármacos e os medicamentos à base de plantas que inibem determinadas enzimas (por exemplo, CYP3A4) e/ou vias do transportador (por exemplo, OATP1B) podem aumentar as concentrações plasmáticas da simvastatina e do ácido da simvastatina, podendo conduzir a um risco aumentado de miopatia/rabdomiólise.

Os inibidores potentes do citocromo P450 3A4 aumentam o risco de miopatia e de rabdomiólise através de uma maior concentração da atividade inibitória de HMG-CoA redutase no plasma durante a terapêutica com simvastatina. Estes inibidores incluem itraconazol, cetoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do VIH (ex.: nelfinavir), cobicistate e nefazodona.

A combinação com itraconazol, cetoconazol, posaconazol, inibidores da protease do VIH (ex.: nelfinavir), cobicistate, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodona é contraindicada (ver secção 4.3). Se o tratamento com itraconazol, cetoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina ou telitromicina for inevitável, a terapêutica com Cholib tem de ser suspensa durante o período de tratamento. Deve ter-se cuidado ao combinar Cholib com alguns outros inibidores menos potentes do CYP 3A4: fluconazol, verapamil ou diltiazem (ver secções 4.3 e 4.4).

Consulte as informações de prescrição, de todos os fármacos utilizados concomitantemente, para obter mais informações sobre as potenciais interações com simvastatina e/ou o potencial para alterações enzimáticas ou de transportador, bem como possíveis ajustes posológicos e de regimes.

Danazol

O risco de miopatia e de rabdomiólise aumenta com a administração concomitante de danazol com simvastatina. A dose de simvastatina não deve exceder os 10 mg por dia no caso de doentes que

tomem danazol. Deste modo, a administração concomitante de Cholib com danazol é contraindicada (ver secção 4.3).

Ciclosporina

O risco de miopatia/rabdomiólise aumenta com a administração concomitante de ciclosporina com sinvastatina. Embora não se compreenda o mecanismo por completo, foi demonstrado que a ciclosporina aumenta a exposição plasmática (AUC) ao ácido de sinvastatina, devido presumivel e parcialmente à inibição do CYP 3A4 e do transportador OATP-1B1. Dado que a dose de sinvastatina não deve exceder os 10 mg por dia no caso de doentes que tomem ciclosporina, a administração concomitante de Cholib com ciclosporina é contraindicada (ver secção 4.3).

Amiodarona, amlodipina, diltiazem e verapamil

O risco de miopatia e de rabdomiólise aumenta com a utilização concomitante de amiodarona, amlodipina, diltiazem ou verapamil com 40 mg de sinvastatina por dia.

Num ensaio clínico, foram relatados casos de miopatia em 6% dos doentes que tomavam 80 mg de sinvastatina e amiodarona versus 0,4% dos doentes que tomavam apenas 80 mg de sinvastatina.

A administração concomitante de amlodipina e sinvastatina originou um aumento de 1,6 vezes na exposição ao ácido de sinvastatina.

A administração concomitante de diltiazem e sinvastatina originou um aumento de 2,7 vezes na exposição ao ácido de sinvastatina, presumivelmente devido à inibição do CYP 3A4.

A administração concomitante de verapamil e sinvastatina originou um aumento de 2,3 vezes na exposição plasmática ao ácido de sinvastatina, devido presumivel e parcialmente à inibição do CYP 3A4.

Deste modo, a dose de Cholib não deve exceder os 145 mg/20 mg por dia no caso de doentes que tomem amiodarona, amlodipina, diltiazem ou verapamil.

Inibidores da Proteína Resistente ao Cancro da Mama (BCRP)

A administração concomitante de medicamentos inibidores da BCRP, incluindo medicamentos que contenham elbasvir ou grazoprevir, pode levar ao aumento das concentrações plasmáticas de sinvastatina e a risco aumentado de miopatia (ver secções 4.2 e 4.4).

Outros fibratos e estatinas

O gemfibrozil aumenta 1,9 vezes a AUC do ácido de sinvastatina, possivelmente devido à inibição da via de glucuronidação. O risco de miopatia e de rabdomiólise aumenta significativamente com a utilização concomitante de gemfibrozil com sinvastatina. O risco de rabdomiólise aumenta também no caso de doentes que tomem concomitantemente outros fibratos ou estatinas. Deste modo, a administração concomitante de Cholib com gemfibrozil, outros fibratos ou estatinas é contraindicada (ver secção 4.3).

Niacina (ácido nicotínico)

Foram associados casos de miopatia/rabdomiólise à administração concomitante de estatinas e niacina (ácido nicotínico) em doses hipolipemiantes (≥ 1 g/dia), sabendo que a niacina e as estatinas podem causar miopatia quando administradas individualmente.

Os médicos que considerem a hipótese de uma terapêutica combinada com Cholib e doses hipolipemiantes (≥ 1 g/dia) de niacina (ácido nicotínico) ou medicamentos que contenham niacina devem ponderar com cuidado os potenciais benefícios e riscos, bem como monitorizar atentamente os doentes em relação a sinais e sintomas de dor muscular, sensibilidade ao toque ou fraqueza, sobretudo durante os primeiros meses da terapêutica e quando a dose de um dos medicamentos for aumentada.

Ácido fusídico

O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode aumentar com a administração concomitante de ácido fusídico sistémico e estatinas. A administração concomitante desta combinação pode aumentar as concentrações plasmáticas de ambos os fármacos. O mecanismo desta interação (independentemente de ser farmacodinâmica ou farmacocinética, ou ambas) ainda não é conhecido. Foram relatados casos de rabdomiólise (incluindo algumas mortes) em doentes que receberam esta combinação.

Se for necessário o tratamento com ácido fusídico, o Cholib deve ser descontinuado enquanto durar o tratamento com ácido fusídico. (Ver também secção 4.4.)

Sumo de toranja

O sumo de toranja inibe o CYP 3A4. A ingestão concomitante de grandes quantidades (mais de 1 litro por dia) de sumo de toranja e de simvastatina originou um aumento de 7 vezes na exposição plasmática ao ácido de simvastatina. A ingestão de 240 ml de sumo de toranja pela manhã e de simvastatina à noite também originou um aumento de 1,9 vezes na exposição plasmática ao ácido de simvastatina. Deste modo, deve evitarse a ingestão de sumo de toranja durante o tratamento com Cholib.

Colquicina

Foram relatados casos de miopatia e de rabdomiólise com a administração concomitante de colquicina e simvastatina em doentes com insuficiência renal. Deste modo, aconselha-se uma monitorização clínica rigorosa dos doentes que tomam colquicina e Cholib.

Antagonistas da vitamina K

O fenofibrato e a simvastatina evidenciaram os efeitos dos antagonistas da vitamina K e podem aumentar o risco de hemorragia. Recomenda-se que a dose destes anticoagulantes orais seja reduzida cerca de um terço no início do tratamento e depois gradualmente ajustada, se necessário, de acordo com a monitorização da INR (Relação normalizada internacional). A INR deve ser determinada antes de se começar a tomar Cholib e as vezes suficientes no início da terapêutica, de modo a certificar-se de que não ocorre qualquer alteração significativa da INR. Assim que for documentada uma INR estável, esta pode ser monitorizada nos intervalos geralmente recomendados para doentes que tomam estes anticoagulantes orais. Se se alterar ou interromper a dose de Cholib, deve repetir-se o mesmo procedimento. A terapêutica com Cholib não foi associada a hemorragias no caso de doentes que não tomavam anticoagulantes.

Glitazonas

Foram relatados alguns casos de redução paradoxal reversível do C-HDL durante a administração concomitante de fenofibrato e glitazonas. Deste modo, recomenda-se a monitorização do C-HDL se Cholib for administrado concomitantemente com uma glitazona e a interrupção de uma das terapêuticas se o C-HDL estiver demasiado baixo.

Rifampicina

Dado que a rifampicina é um potente indutor do CYP 3A4 que interfere no metabolismo da simvastatina, os doentes submetidos a uma terapêutica de longa duração com rifampicina (ex.: tratamento da tuberculose) podem sentir uma perda de eficácia da simvastatina. Em voluntários normais, a exposição plasmática ao ácido de simvastatina diminuiu 93% com a administração concomitante de rifampicina.

Efeitos sobre a farmacocinética de outros medicamentos

O fenofibrato e a simvastatina não são inibidores nem indutores do CYP 3A4. Deste modo, não se espera que Cholib afete as concentrações plasmáticas de substâncias metabolizadas pelo CYP 3A4.

O fenofibrato e a simvastatina não são inibidores do CYP 2D6, do CYP 2E1 nem do CYP 1A2. O fenofibrato é um inibidor ligeiro a moderado do CYP 2C9 e um inibidor fraco do CYP 2C19 e do CYP 2A6.

Devem monitorizar-se atentamente os doentes a quem são administrados concomitantemente Cholib e fármacos metabolizados pelo CYP 2C19, pelo CYP 2A6 ou, sobretudo, pelo CYP 2C9 com um índice terapêutico estreito e, se necessário, recomenda-se um ajuste da dose destes fármacos.

Interação entre a simvastatina e o fenofibrato

Os efeitos da administração repetida de fenofibrato sobre a farmacocinética das doses únicas e múltiplas de simvastatina foram investigados em dois estudos de pequenas dimensões (n=12) seguidos de um de maiores dimensões (n= 85), realizados em indivíduos saudáveis.

Num estudo, a AUC do ácido de simvastatina (ASV), um metabolito ativo major da simvastatina, foi reduzida em 42% (IC de 90% 24%-56%) após a combinação de uma dose única de 40 mg de simvastatina com a administração repetida de 160 mg de fenofibrato. No outro estudo [Bergman et al, 2004], a administração concomitante repetida de 80 mg de simvastatina e de 160 mg de fenofibrato levou a uma redução de 36% (IC de 90% 30%-42%) da AUC do ASV. No estudo de maiores dimensões, foi observada uma redução de 21% (IC de 90% 14%-27%) da AUC do ASV após a administração concomitante repetida de 40 mg de simvastatina e de 145 mg de fenofibrato à noite. Não foi significativamente diferente da redução de 29% (IC de 90% 22%-35%) da AUC do ASV observada quando a administração concomitante foi efetuada com um intervalo de 12 horas: 40 mg de simvastatina à noite e 145 mg de fenofibrato de manhã.

Não se investigou se o fenofibrato teve ou não um efeito sobre outros metabolitos ativos da simvastatina.

O mecanismo exato de interação não é conhecido. Nos dados clínicos disponíveis, o efeito sobre a redução do C-LDL não foi considerado significativamente diferente em relação à simvastatina em monoterapia quando o C-LDL está controlado no início do tratamento.

A administração repetida de 40 ou 80 mg (a maior dose registada) de simvastatina não afetou as concentrações plasmáticas de ácido fenofíbrico em estado estacionário.

As recomendações de prescrição para substâncias de interação estão resumidas na tabela seguinte (ver também secções 4.2 e 4.3).

Substâncias de interação	Recomendações de prescrição
Inibidores potentes do CYP 3A4: Itraconazol Cetoconazol Fluconazol Posaconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibidores da protease do VIH (ex.: nelfinavir) Nefazodona Cobicistate	Contraindicadas com Cholib
Danazol Ciclosporina	Contraindicadas com Cholib
Gemfibrozil, Outros fibratos e estatinas	Contraindicadas com Cholib
Amiodarona Verapamil Diltiazem Amlodipina	Não exceder um comprimido de Cholib 145 mg/20 mg por dia, a não ser que o benefício clínico compense o risco
Elbasvir Grazoprevir	Não exceder um comprimido de Cholib 145 mg/20 mg por dia
Glecaprevir Pibrentasvir	Contraindicadas com Cholib

Substâncias de interação	Recomendações de prescrição
Niacina (ácido nicotínico) ≥ 1 g/dia	Evitar a administração com Cholib a não ser que o benefício clínico compense o risco Monitorizar os doentes em relação a sinais e sintomas de dor muscular, sensibilidade ao toque ou fraqueza
Ácido fusídico	É necessário monitorizar de perto os doentes. Pode considerar-se a suspensão temporária do tratamento com Cholib
Sumo de toranja	Evitar quando se toma Cholib
Antagonistas da vitamina K	Ajustar a dose destes anticoagulantes orais de acordo com a monitorização da INR
Glitazonas	Monitorizar o C-HDL e interromper uma das terapêuticas (glitazona ou Cholib) se o C-HDL estiver demasiado baixo

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Cholib

Dado que a simvastatina é contraindicada durante a gravidez (ver mais abaixo), Cholib é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Fenofibrato

Não existem dados adequados sobre a utilização de fenofibrato em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram efeitos embriotóxicos em doses do intervalo de toxicidade materna (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Deste modo, o fenofibrato deve ser utilizado durante a gravidez apenas após uma avaliação cuidadosa dos benefícios/riscos.

Sinvastatina

A simvastatina é contraindicada durante a gravidez. Não foi estabelecida a segurança em mulheres grávidas. O tratamento materno com simvastatina pode reduzir os níveis fetais de mevalonato, que é um precursor da biossíntese do colesterol. Por estes motivos, a simvastatina não deve ser utilizada em mulheres que estejam grávidas, a tentar engravidar ou que suspeitem estar grávidas. O tratamento com simvastatina tem de ficar suspenso durante o período de gravidez ou até que se determine que a mulher não está grávida.

Amamentação

Desconhece-se se o fenofibrato, a simvastatina e/ou os respetivos metabolitos são excretados no leite humano. Deste modo, Cholib é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

Foram relatados raros casos de tonturas na experiência de pós-autorização da simvastatina. Esta reação adversa deve ser considerada quando se conduz veículos ou utiliza máquinas durante a terapêutica com Cholib.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas a fármacos mais frequentes durante a terapêutica com Cholib incluem creatinémia aumentada, infecção das vias respiratórias superiores, número de plaquetas aumentado, gastroenterite e aumento da alanina aminotransferase.

Lista tabelar de reações adversas

Durante quatro ensaios clínicos duplamente cegos com duração de 24 semanas, 1.237 doentes foram submetidos a um tratamento com administração concomitante de fenofibrato e sinvastatina. Numa análise comum a estes quatro ensaios, a taxa de descontinuação por reações adversas ao tratamento foi de 5,0% (51 indivíduos em 1012) após 12 semanas de tratamento com 145 mg de fenofibrato e 20 mg de sinvastatina por dia e de 1,8% (4 indivíduos em 225) após 12 semanas de tratamento com 145 mg de fenofibrato e 40 mg de sinvastatina por dia.

As reações adversas ao tratamento que ocorreram em doentes com administração concomitante de fenofibrato e sinvastatina são apresentadas mais abaixo de acordo com as classes de sistemas de órgãos e respetiva frequência.

As reações adversas a Cholib são semelhantes ao que se conhece das suas duas substâncias ativas: fenofibrato e sinvastatina.

As frequências das reações adversas são classificadas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Reações adversas observadas com a administração concomitante de fenofibrato e sinvastatina (Cholib)

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência
Infeções e infestações	Infeção das vias respiratórias superiores, Gastroenterite	frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	Número de plaquetas aumentado	frequentes
Afeções hepatobiliares	Alaninaminotransferase aumentada	frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Dermatite e eczema	pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Creatinémia aumentada (ver secções 4.3 e 4.4)	muito frequentes

Descrição de reações adversas selecionadas

Creatinémia aumentada: 10% dos doentes tiveram um aumento da creatinina em relação à linha de base superior a 30 $\mu\text{mol/l}$ com a administração concomitante de fenofibrato e sinvastatina versus 4,4% com a monoterapia com estatinas. 0,3% dos doentes com administração concomitante tiveram aumentos da creatinina clinicamente relevantes para valores $\geq 200 \mu\text{mol/l}$.

Informações adicionais sobre as substâncias ativas individuais da combinação de dose fixa

Segue-se uma lista de outras reações adversas associadas à utilização de medicamentos que contêm sinvastatina ou fenofibrato e observadas em ensaios clínicos, bem como na experiência de pós-autorização, podendo ocorrer com Cholib. As categorias das frequências baseiam-se nas informações do Resumo das Características do Medicamento da sinvastatina e do fenofibrato, disponível na UE.

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas (fenofibrato)	Reações adversas (sinvastatina)	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Concentração de hemoglobina diminuída Número de leucócitos diminuído		raros
		Anemia	raros

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas (fenofibrato)	Reações adversas (sinvastatina)	Frequência
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade		raros
		Anafilaxia	muito raros
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diabetes Mellitus****	desconhecido
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia	muito raros
		Perturbação do sono, incluindo pesadelos, depressão	desconhecido
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia		pouco frequentes
		Parestesia, tonturas, neuropatia periférica	raros
		Memória enfraquecida/Perda de memória	raros
		Miastenia grave	desconhecido
Afeções oculares		Visão turva, insuficiência visual	raros
		Miastenia ocular	desconhecido
Vasculopatias	Tromboembolia (embolia pulmonar, trombose venosa profunda)*		pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Doença pulmonar intersticial	desconhecido
Doenças gastrointestinais	Sinais e sintomas gastrointestinais (dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, flatulência)		frequentes
	Pancreatite*		pouco frequentes
		Obstipação, dispepsia	raros
Afeções hepatobiliares	Transaminases aumentadas		frequentes
	Litíase biliar		pouco frequentes
	Complicações da litíase biliar (ex.: colecistite, colangite, cólica biliar, etc.)		desconhecido
		Aumento da gammaglutamiltransferase	raros
		Hepatite/icterícia	muito raros
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Reações cutâneas graves (ex.: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, etc.)		desconhecido
	Hipersensibilidade cutânea (ex.: erupção cutânea, prurido, urticária)		pouco frequentes
	Alopécia		raros
	Reações de fotossensibilidade		raros

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas (fenofibrato)	Reações adversas (sinvastatina)	Frequência
		Síndrome de hipersensibilidade ***	raros
		Erupções liquenoides medicamentosas	muito raros
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Afeções musculares (ex.: mialgia, miosite, espasmos musculares e fraqueza)		pouco frequentes
	Rabdomiólise com ou sem insuficiência renal (ver secção 4.4)		raros
		Miopatia** Miopatia necrosante imunomediada (ver secção 4.4) Tendinopatia	raros desconhecido
		Rutura muscular	muito raros
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Disfunção sexual		pouco frequentes
		Disfunção erétil	desconhecido
		Ginecomastia	muito raros
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Astenia	raros
Exames complementares de diagnóstico	Nível de homocisteína aumentado (ver secção 4.4)*****		muito frequentes
	Ureia no sangue aumentada		raros
		Fosfatase alcalina no sangue aumentada	raros
		Creatinafosfoquinase no sangue aumentada	raros
		Hemoglobina glicosilada aumentada	desconhecido
		Glicemia aumentada	desconhecido

Descrição de reações adversas selecionadas

Pancreatite

* No estudo FIELD, um ensaio aleatorizado e controlado por placebo realizado em 9.795 doentes com diabetes mellitus tipo II, observou-se um aumento estatisticamente significativo de casos de pancreatite em doentes a quem foi administrado fenofibrato em comparação com doentes a quem foi administrado placebo (0,8% versus 0,5%; p=0,031).

Tromboembolismo

*No estudo FIELD, foi relatado um aumento estatisticamente significativo da incidência de embolia pulmonar (0,7% [32/4.900 doentes] no grupo do placebo versus 1,1% [53/4.895 doentes] no grupo do fenofibrato; p = 0,022) e um aumento estatisticamente não significativo de tromboses venosas profundas (placebo: 1,0% [48/4.900 doentes] versus fenofibrato: 1,4% [67/4.895 doentes]; p=0,074).

Miopatia

** Num ensaio clínico, ocorreram frequentemente casos de miopatia em doentes tratados com 80 mg/dia de simvastatina em comparação com doentes tratados com 20 mg/dia (1,0% vs 0,02%, respetivamente).

Síndrome de hipersensibilidade

*** Foram relatados raros casos de uma aparente síndrome de hipersensibilidade que apresentava algumas das seguintes características: angiedema, síndrome do tipo Lupus, polimialgia reumática, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, velocidade de sedimentação (VS) aumentada, artrite e artralgia, urticária, fotossensibilidade, febre, afrontamento, dispneia e mal-estar geral.

Diabetes mellitus

**** Diabetes mellitus: Os doentes em risco (glicemia em jejum entre 5,6 e 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensão) devem ser monitorizados tanto clínica como bioquimicamente, de acordo com as orientações nacionais.

Nível de homocisteína aumentado

***** No estudo FIELD, o aumento médio do nível de homocisteína em doentes tratados com fenofibrato foi de 6,5 µmol/l e reverteu após a interrupção do tratamento com fenofibrato.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Cholib

Não se conhece qualquer antídoto específico. Caso se suspeite de sobredosagem, deve fornecer-se um tratamento sintomático e aplicar as medidas de suporte adequadas conforme necessário.

Fenofibrato

Apenas foram relatados casos de sobredosagem mínima com fenofibrato. Na maioria dos casos, não foram relatados sintomas de sobredosagem. O fenofibrato não pode ser eliminado por hemodiálise.

Sinvastatina

Foram relatados alguns casos de sobredosagem com simvastatina; a dose máxima administrada foi de 3,6 g. Todos os doentes recuperaram sem sequelas. Não existe qualquer tratamento específico em caso de sobredosagem. Neste caso, devem adotar-se medidas sintomáticas e de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Substâncias hipolipemiantes, inibidores da HMG-CoA redutase em conjunto com outras substâncias hipolipemiantes, código ATC: C10BA04

Mecanismo de ação

Fenofibrato

O fenofibrato é um derivado do ácido fíbrico cujos efeitos hipolipemiantes relatados em humanos são mediados pela ativação do receptor ativado por proliferadores peroxissomais alfa (PPAR α).

Através da ativação do PPAR α , o fenofibrato ativa a produção de lipoproteína lipase e reduz a produção de apoproteína CIII. A ativação do PPAR α também induz um aumento na síntese das apoproteínas AI e AII.

Sinvastatina

A simvastatina, que é uma lactona inativa, é hidrolisada no fígado sob a forma do beta-hidroxiácido ativo correspondente que tem uma atividade potente na inibição da HMG-CoA redutase (3-hidroxi-3-metilglutaryl CoA redutase). Esta enzima catalisa a conversão do HMG-CoA em mevalonato, um passo inicial e limitante na biossíntese do colesterol.

Cholib:

Cholib contém fenofibrato e simvastatina, que têm mecanismos de ação diferentes conforme descrito acima.

Efeitos farmacodinâmicos

Fenofibrato

Os estudos realizados com fenofibrato em frações de lipoproteínas mostram reduções dos níveis de colesterol VLDL (C-VLDL) e LDL. De um modo geral, os níveis de C-HDL aumentam. Os triglicéridos de LDL e VLDL diminuem. O efeito global consiste num decréscimo da relação lipoproteínas de baixa e muito baixa densidade/lipoproteínas de alta densidade.

O fenofibrato também tem um efeito uricosúrico que leva a uma redução dos níveis de ácido úrico em aproximadamente 25%.

Sinvastatina

Foi demonstrado que a simvastatina reduz as concentrações normais e elevadas do C-LDL. A LDL é formada a partir da proteína de muito baixa densidade (VLDL) e catabolisada predominantemente pelo receptor LDL de alta afinidade. O mecanismo de redução das LDL pela simvastatina pode envolver a diminuição da concentração do C-VLDL e a indução do receptor LDL, conduzindo a uma diminuição da produção e ao aumento do catabolismo do C-LDL. A apolipoproteína B também diminui substancialmente durante o tratamento com simvastatina. Além disso, a simvastatina aumenta moderadamente o C-LDL e reduz os triglicéridos plasmáticos. Estas alterações provocam um decréscimo das relações CT/C-HDL e C-LDL/C-HDL.

Cholib

Os respetivos efeitos da simvastatina e do fenofibrato são complementares.

Eficácia e segurança clínicas

Cholib

No âmbito do programa clínico, realizaram-se quatro estudos clínicos centrais. No total, 7.583 indivíduos com dislipidemia mista participaram num ensaio de 6 semanas com estatinas. Destes indivíduos, 2.474 foram aleatorizados para um tratamento de 24 semanas, 1.237 receberam uma administração concomitante de fenofibrato e simvastatina e 1.230 foram submetidos a uma monoterapia com estatinas, sempre à noite.

Tipo e dose de estatinas utilizados:

Estud o	Ensaio de 6 semanas com estatinas	Da semana 0 à semana 12		Da semana 12 à semana 24	
		Monoterapia com estatinas	Combinação de fenofibrato/ simvastatina	Monoterapia com estatinas	Combinação de fenofibrato/ simvastatina
0501	sinvastatina 20 mg	sinvastatina 40 mg	sinvastatina 20 mg	sinvastatina 40 mg	sinvastatina 40 mg
0502	sinvastatina 40 mg	sinvastatina 40 mg	sinvastatina 40 mg	sinvastatina 40 mg	sinvastatina 40 mg

0503	atorvastatina 10 mg	atorvastatina 10 mg	sinvastatina 20 mg	atorvastatina 20 mg	sinvastatina 40 mg
0504	pravastatina 40 mg	pravastatina 40 mg	sinvastatina 20 mg	pravastatina 40 mg	sinvastatina 40 mg

Cholib 145/40

No estudo 0502, foi avaliada uma dose fixa de combinação de fenofibrato-sinvastatina e de comparador de estatinas ao longo do período duplamente cego de 24 semanas. O critério de eficácia primário foi a superioridade da combinação de 145 mg de fenofibrato e 40 mg de sinvastatina versus 40 mg de sinvastatina em relação à diminuição dos triglicéridos e do C-LDL e ao aumento do C-HDL ao fim de 12 semanas.

Ao fim de 12 e de 24 semanas, a combinação de 145 mg de fenofibrato e de 40 mg de sinvastatina (F145/S40) demonstrou ser superior aos 40 mg de sinvastatina (S40) em relação à redução dos triglicéridos e ao aumento do C-HDL.

A combinação F145/S40 demonstrou ser superior a S40 em relação à redução do C-LDL apenas ao fim de 24 semanas, passando de uma redução adicional não significativa de 1,2% do C-LDL ao fim de 12 semanas a uma redução estatisticamente significativa de 7,2% ao fim de 24 semanas.

Percentagem de alteração dos triglicéridos, C-LDL e C-HDL, da linha de base até ao fim de 12 semanas e de 24 semanas				
Amostra de indivíduos com análise completa				
Parâmetro lipídico (mmol/l)	Feno 145+Sinva 40 (N=221)	Sinva 40 (N=219)	Comparações entre tratamentos*	Valor de P
Após 12 semanas	Média da % de alteração (SD)			
TG	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
C-LDL	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
C-HDL	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
Após 24 semanas	Média da % de alteração (SD)			
TG	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
C-LDL	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
C-HDL	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

*A comparação entre tratamentos consiste na diferença entre as médias dos mínimos quadrados de Feno 145 + Sinva 40 e de Sinva 40, com o IC de 95% correspondente.

Os resultados dos parâmetros biológicos de interesse ao fim de 24 semanas são apresentados na tabela seguinte.

F145/S40 demonstrou uma superioridade estatisticamente significativa em todos os parâmetros, exceto no aumento da ApoA1.

Análise de covariância (ANCOVA) da percentagem de alteração do CT, C-não-HDL, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI e fibrinogénio da linha de base até ao fim de 24 semanas – Amostra de indivíduos com análise completa					
Parâmetro	Grupo de tratamento	N	Médias (SD)	Comparações entre tratamentos*	Valor de P
CT (mmol/l)	Feno 145 + Sinva 40 Sinva 40	213 203	-4,95 (18,59) 1,69 (20,45)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001

Análise de covariância (ANCOVA) da percentagem de alteração do CT, C-não-HDL, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI e fibrinogénio da linha de base até ao fim de 24 semanas – Amostra de indivíduos com análise completa					
Parâmetro	Grupo de tratamento	N	Médias (SD)	Comparação entre tratamentos*	Valor de P
C-não-HDL (mmol/l)	Feno 145 + Sinva 40 Sinva 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 + Sinva 40 Sinva 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 + Sinva 40 Sinva 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 + Sinva 40 Sinva 40	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
Fibrinogénio* (g/l)	Feno 145 + Sinva 40 Sinva 40	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

*A comparação entre tratamentos consiste na diferença entre as médias dos mínimos quadrados de Feno 145 + Sinva 40 e de Sinva 40, com o IC de 95% correspondente LS (mínimos quadrados) SD (desvio padrão)

Cholib 145/20

O estudo 0501 avaliou 2 doses diferentes de combinação de fenofibrato-sinvastatina em comparação com 40 mg de sinvastatina durante um período duplamente cego de 24 semanas. O critério de eficácia primário foi a superioridade da combinação de 145 mg de fenofibrato e 20 mg de sinvastatina versus 40 mg de sinvastatina em relação à diminuição dos triglicéridos e ao aumento do C-HDL, bem como a não inferioridade em relação à diminuição do C-LDL ao fim de 12 semanas.

Média da percentagem de alteração da linha de base até ao fim de 12 semanas Amostra de indivíduos com análise completa				
Parâmetro	Feno 145 + Sinva 20 (N=493) Média (SD)	Sinva 40 (N=505) Média (SD)	Comparação entre tratamentos*	Valor de P
TG (mmol/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
C-LDL (mmol/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	NA
C-HDL (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
CT (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
C-não-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
Fibrinogénio (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	<0,001

*Comparação entre tratamentos: diferença entre as médias dos mínimos quadrados de Feno 145 + Sinva 20 e de Sinva 40, com o intervalo de confiança de 95% associado

Após as primeiras 12 semanas de tratamento, a combinação de 145 mg de fenofibrato e de 20 mg de sinvastatina demonstrou ser superior aos 40 mg de sinvastatina em relação à redução dos triglicéridos e ao aumento do C-HDL, mas não cumpriu os critérios de não inferioridade no C-LDL. A combinação de 145 mg de fenofibrato com 20 mg de sinvastatina demonstrou uma superioridade estatisticamente significativa no aumento da apoA1 e na diminuição do fibrinogénio, em comparação com os 40 mg de sinvastatina.

Estudo complementar

O ensaio clínico sobre lípidos no âmbito da Ação de Controlo do Risco Cardiovascular na Diabetes (ACCORD - Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) foi um estudo aleatorizado, controlado por placebo, no qual 5.518 doentes com diabetes mellitus tipo II foram tratados simultaneamente com fenofibrato e sinvastatina. A terapêutica simultânea de fenofibrato e sinvastatina não demonstrou qualquer diferença significativa, em comparação com a sinvastatina em monoterapia, no resultado principal composto por enfarte do miocárdico não fatal, AVC não fatal e morte cardiovascular (razão do risco [HR - hazard ratio] 0,92; IC de 95% 0,79 – 1,08; p = 0,32; redução do risco absoluto: 0,74%). No subgrupo pré-especificado de doentes dislipidémicos, definidos como aqueles que pertenciam ao tercil mais baixo de C-HDL (≤ 34 mg/dl ou 0,88 mmol/l) e ao tercil mais elevado de triglicéridos (≥ 204 mg/dl ou 2,3 mmol/l) na linha de base, a terapêutica simultânea de fenofibrato e sinvastatina demonstrou uma redução relativa de 31%, em comparação com a sinvastatina em monoterapia, relativamente ao resultado principal composto (razão do risco [HR] 0,69; IC de 95% 0,49 –0,97; p=0,03; redução de risco absoluto: 4,95%). Uma outra análise por subgrupo pré-especificado identificou uma interação estatisticamente significativa relativa ao tratamento por género (p=0,01), indicando um possível benefício para os homens no tratamento com a terapêutica combinada (p=0,037), mas um risco potencialmente mais elevado no resultado principal para as mulheres tratadas com a terapêutica combinada em comparação com a sinvastatina em monoterapia (p=0,069). Este efeito não foi observado no subgrupo anterior de doentes com dislipidemia, mas também não houve uma evidência clara de benefício em mulheres dislipidémicas tratadas com fenofibrato e sinvastatina, não sendo também de excluir um possível efeito prejudicial neste subgrupo.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Cholib em todos os subgrupos da população pediátrica em termos de dislipidemia combinada (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As relações das médias geométricas e os intervalos de confiança de^º90% para a comparação da AUC, AUC(0-t) e Cmax dos metabolitos ativos, ácido fenofíbrico e ácido de sinvastatina, do comprimido Cholib 145 mg/20 mg (combinação de dose fixa) e dos comprimidos separados de 145 mg de fenofibrato e de 20 mg de sinvastatina (administração concomitante), conforme utilizados no programa clínico, situavam-se todos no intervalo de bioequivalência de 80-125%.

A média geométrica da concentração plasmática máxima (Cmax) de sinvastatina, precursora inativa, foi de 2,7 ng/ml para o comprimido Cholib 145 mg/20 mg (combinação de dose fixa) e de 3,9 ng/ml para os comprimidos separados de 145 mg de fenofibrato e de 20 mg de sinvastatina (administração concomitante), conforme utilizados no programa clínico.

As relações das médias geométricas e os intervalos de confiança de^º90% para a comparação da exposição plasmática (AUC e AUC(0-t)) à sinvastatina após a administração do comprimido Cholib 145 mg/20 mg (combinação de dose fixa) e após a administração concomitante dos comprimidos separados de 145 mg de fenofibrato e de 20 mg de sinvastatina, conforme utilizados no programa clínico, situavam-se no intervalo de bioequivalência de 80-125%.

Absorção

As concentrações plasmáticas máximas (Cmax) de fenofibrato ocorrem entre 2 a 4 horas após a administração oral. Num mesmo indivíduo, as concentrações plasmáticas mantêm-se estáveis ao longo de um tratamento contínuo.

O fenofibrato é insolúvel em água e deve ser tomado com alimentos para facilitar a absorção. A utilização de fenofibrato micronizado e da tecnologia NanoCrystal® na formulação do comprimido de 145 mg de fenofibrato melhora a sua absorção.

Contrariamente a formulações anteriores do fenofibrato, a concentração plasmática máxima e a exposição total destas formulações são independentes da ingestão de alimentos.

Um estudo do efeito dos alimentos relativamente à administração desta formulação dos comprimidos de 145 mg de fenofibrato a indivíduos masculinos e femininos saudáveis, em jejum e com uma refeição rica em gorduras, indicou que a exposição (AUC e Cmax) ao ácido fenofíbrico não é afetada pelos alimentos.

Deste modo, o fenofibrato sob a forma de Cholib pode ser tomado independentemente das refeições.

Os estudos cinéticos realizados, após a administração de uma dose única e tratamento contínuo, demonstraram ausência de acumulação do fármaco.

A simvastatina é uma lactona inativa que é rapidamente hidrolisada in vivo sob a forma do beta-hidroxiácido correspondente, um potente inibidor da HMG-CoA redutase. A hidrólise ocorre principalmente no fígado; a velocidade de hidrólise no plasma humano é muito lenta.

A simvastatina é bem absorvida e sofre um considerável efeito de primeira passagem hepática. Este efeito no fígado depende do fluxo sanguíneo hepático. O fígado é o principal local de ação da forma ativa. A disponibilização do beta-hidroxiácido para a circulação sistémica após a administração de uma dose oral de simvastatina foi inferior a 5% da dose. A concentração plasmática máxima dos inibidores ativos é atingida aproximadamente 1-2 horas após a administração da simvastatina. A ingestão concomitante de alimentos não afeta a absorção.

A farmacocinética das doses únicas e múltiplas de simvastatina revelou que não ocorreu acumulação do medicamento após a administração de doses múltiplas.

Distribuição

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

A ligação da simvastatina e do seu metabolito ativo às proteínas é > 95%.

Biotransformação e Eliminação

Após a administração oral, o fenofibrato é rapidamente hidrolisado por esterases no seu metabolito ativo, o ácido fenofíbrico. Não foi detetado fenofibrato não modificado no plasma. O fenofibrato não é um substrato do CYP 3A4. O fenofibrato não é metabolizado a nível dos microssomas hepáticos.

O fármaco é excretado principalmente pela urina, sendo a quase totalidade do produto excretada em 6 dias. O fenofibrato é eliminado principalmente sob a forma de ácido fenofíbrico e do seu conjugado glucoronido. Em doentes idosos, a depuração total aparente do ácido fenofíbrico no plasma não é modificada.

Os estudos cinéticos realizados, após a administração de uma dose única e tratamento contínuo, demonstraram ausência de acumulação do fármaco. O ácido fenofíbrico não é eliminado por hemodiálise.

Semivida plasmática média: o tempo de semivida de eliminação plasmática do ácido fenofíbrico é de cerca de 20 horas.

A simvastatina é um substrato do CYP 3A4 e do transportador de efluxo da BCRP. A simvastatina é absorvidaativamente pelos hepatócitos através da proteína de transporte OATP1B1. Os metabolitos major da simvastatina presentes no plasma humano são o beta-hidroxiácido e quatro metabolitos ativos adicionais. Após a administração oral de uma dose de simvastatina radioativa ao Homem, 13% da radioatividade foi excretado na urina e 60% nas fezes, no período de 96 horas. A quantidade recuperada nas fezes representa os equivalentes de medicamento absorvido e excretado na báls, assim como medicamento não absorvido. Após uma injeção intravenosa do metabolito beta-hidroxiácido, a sua semivida média foi de 1,9 horas. Na urina, foi excretada uma média de apenas 0,3% da dose intravenosa, como inibidores.

Os efeitos da administração repetida de fenofibrato sobre a farmacocinética das doses únicas e múltiplas de simvastatina foram investigados em dois estudos de pequenas dimensões (n=12) seguidos de um de maiores dimensões (n= 85), realizados em indivíduos saudáveis.

Num estudo, a AUC do ácido de simvastatina (ASV), um metabolito ativo major da simvastatina, foi reduzida em 42% (IC de 90% 24%-56%) após a combinação de uma dose única de 40 mg de simvastatina com a administração repetida de 160 mg de fenofibrato. No outro estudo [Bergman et al, 2004], a administração concomitante repetida de 80 mg de simvastatina e de 160 mg de fenofibrato levou a uma redução de 36% (IC de 90% 30%-42%) da AUC do ASV. No estudo de maiores dimensões, foi observada uma redução de 21% (IC de 90% 14%-27%) da AUC do ASV após a administração concomitante repetida de 40 mg de simvastatina e de 145 mg de fenofibrato à noite. Não foi significativamente diferente da redução de 29% (IC de 90% 22%-35%) da AUC do ASV observada quando a administração concomitante foi efetuada com um intervalo de 12 horas: 40 mg de simvastatina à noite e 145 mg de fenofibrato de manhã.

Não se investigou se o fenofibrato teve ou não um efeito sobre outros metabolitos ativos da simvastatina.

O mecanismo exato de interação não é conhecido. Nos dados clínicos disponíveis, o efeito sobre a redução do C-LDL não foi considerado significativamente diferente em relação à simvastatina em monoterapia quando o C-LDL está controlado no início do tratamento.

A administração repetida de 40 ou 80 mg (a maior dose registada) de simvastatina não afetou as concentrações plasmáticas de ácido fenofíbrico em estado estacionário.

Populações especiais

Os portadores do alelo c.521T>C do gene SLCO1B1 apresentam menor atividade da proteína OATP1B1. A exposição média (AUC) do metabolito ativo principal, simvastatina ácida, é de 120% em portadores heterozigóticos (CT) do alelo C e 221% em portadores homozigóticos (CC), em comparação com os doentes com o genótipo mais frequente (TT). O alelo C tem uma frequência de 18% na população europeia. Em doentes com polimorfismo SLCO1B1 existe o risco de uma maior exposição da simvastatina, podendo resultar num maior risco de rabdomiólise (ver secção 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos pré-clínicos com a combinação de dose fixa Cholib.

Fenofibrato

Os estudos de toxicidade aguda não revelaram qualquer informação relevante sobre a toxicidade do fenofibrato.

Num estudo, não clínico, oral de três meses realizado em espécies de ratos com ácido fenofíbrico, o metabolito ativo do fenofibrato, foram observados casos de toxicidade para a musculatura esquelética (especialmente os músculos ricos em miofibrilhas de tipo I, oxidativas lentas), bem como de degenerescência cardíaca, anemia e peso corporal diminuído com níveis de exposição \geq 50 vezes a exposição humana em relação à toxicidade esquelética e $>$ 15 vezes em relação à cardiomiotoxicidade.

Ocorreram erosões e úlceras reversíveis no tubo digestivo de cães tratados durante 3 meses com exposições 7 vezes aproximadamente a AUC clínica.

Os estudos de avaliação da mutagenicidade do fenofibrato foram negativos.

Foram encontrados tumores hepáticos em estudos de carcinogenicidade realizados em ratos e murganhos, atribuíveis à proliferação dos peroxissomas. Estas alterações são específicas dos roedores e não foram observadas noutras espécies com níveis de doses comparáveis. Este facto não tem relevância na terapêutica aplicada ao Homem.

Estudos em murganhos, ratos e coelhos não revelaram qualquer efeito teratogénico. Foram observados efeitos embriotóxicos para doses no limite da toxicidade materna. Com doses mais elevadas foi observado um aumento do período de gestação, bem como dificuldades durante o parto.

Não foram detetados efeitos sobre a fertilidade em estudos não clínicos de toxicidade reprodutiva realizados com fenofibrato. No entanto, foram observados casos de hipospermia reversível, bem como vacuolização testicular e imaturidade dos ovários num estudo de toxicidade de dose repetida com ácido fenofíbrico em cães jovens.

Sinvastatina

Segundo estudos convencionais em animais sobre farmacodinâmica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e carcinogenicidade, não existem outros riscos para o doente para além dos que se podem esperar com base no mecanismo farmacológico. Para as doses máximas toleradas tanto no rato como no coelho, a invastatina não originou malformações fetais e não apresentou efeitos sobre a fertilidade, função reprodutiva ou desenvolvimento neonatal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Butilhidroxianisol (E320)
Lactose mono-hidratada
Laurilsulfato de sódio
Amido, pré-gelificado (milho)
Docusato sódico
Sacarose
Ácido cítrico mono-hidratado (E330)
Hipromelose (E464)
Crospovidona (E1202)
Esterato de magnésio (E572)
Celulose microcristalina silificada (composta por celulose, microcristalina e sílica coloidal anidra)
Ácido ascórbico (E300)

Revestimento:

Álcool polivinílico, parcialmente hidrolisado (E1203)
Dióxido de titânio (E171)
Talco (E553b)
Lecitina de soja (E322)
Goma xântica (E415)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Amarelo-sol FCF (E110)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens “blister” Alu/Alu

Apresentações: 10, 30 e 90 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Viatris Healthcare Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

Dublin

Irlanda

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/866/001-002

EU/1/13/866/005

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

Data da primeira autorização: 26 de agosto de 2013

Data da última renovação: 16 de maio de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cholib 145 mg/40 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um comprimido revestido por película contém 145 mg de fenofibrato e 40 mg de simvastatina.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Um comprimido revestido por película contém 194,7 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada), 145 mg de sacarose e 0,8 mg de lecitina de soja (E322).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película oval, biconvexo, vermelho tijolo com contornos biselados e 145/40 gravado num dos lados. O comprimido tem as dimensões aproximadas de 19,3 × 9,3 mm de diâmetro e pesa cerca de 840 mg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cholib é indicado como terapêutica adjuvante da dieta e exercício em doentes adultos com elevado risco cardiovascular e dislipidemia mista, de modo a reduzir os triglicéridos e aumentar os níveis de C-HDL quando os níveis de C-LDL estiverem adequadamente controlados através da dose correspondente de simvastatina em monoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Antes de se considerar a terapêutica com Cholib, devem tratar-se adequadamente as causas secundárias de hiperlipidemia como, por exemplo, diabetes mellitus tipo II não controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótica, disproteinemia, doença hepática obstrutiva, tratamento farmacológico (como estrogénios orais) e alcoolismo. Além disso, os doentes devem ser submetidos a uma dieta padrão de redução do colesterol e dos triglicéridos que deve ser continuada durante o tratamento.

Posologia

A dose recomendada é um comprimido por dia. Deve evitarse o sumo de toranja (ver secção 4.5).

A resposta à terapêutica deve ser monitorizada através da determinação dos valores séricos de lípidos (colesterol total (CT), C-LDL, triglicéridos TG)).

Doentes idosos (≥ 65 anos)

Não é necessário o ajuste da dose. Recomenda-se a dose habitual, exceto em casos de função renal diminuída com uma taxa de filtração glomerular estimada < 60 ml/min/1,73 m² em que Cholib é contraindicado (ver secção 4.3).

Doentes com compromisso renal

Cholib é contraindicado em doentes com insuficiência renal moderada a grave cuja taxa de filtração glomerular estimada seja < 60 ml/min/1,73 m² (ver secção 4.3).

Cholib deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência renal ligeira cuja taxa de filtração glomerular estimada seja de 60 a 89 ml/min/1,73 m² (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso hepático

Cholib não foi estudado em doentes com compromisso hepático pelo que é contraindicado nesta população (ver secção 4.3).

População pediátrica

Cholib é contraindicado em crianças e adolescentes até aos 18 anos (ver secção 4.3).

Terapêutica concomitante

Em doentes a tomar medicamentos que contêm elbasvir ou grazoprevir concomitantemente com Cholib, a dose de simvastatina não deve exceder os 20 mg/dia. (Ver secções 4.4 e 4.5.)

Modo de administração

Cada comprimido deve ser engolido inteiro com um copo de água. Os comprimidos não devem ser esmagados nem mastigados. Podem ser tomados com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas, aos amendoins, à soja ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver também secção 4.4)
- Reação fotoalérgica ou fototóxica conhecida durante o tratamento com fibratos ou cetoprofeno
- Doença hepática ativa ou aumentos persistentes e inexplicados das transaminases séricas
- Colecistopatia conhecida
- Pancreatite crónica ou aguda com a exceção de pancreatite aguda devida a hipertrigliceridemia grave
- Insuficiência renal moderada a grave (taxa de filtração glomerular estimada < 60 ml/min/1,73 m²)
- Administração concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (fármacos que aumentam a AUC em, aproximadamente, 5 vezes ou mais) (p. ex. itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, inibidores da protease do VIH (p. ex: nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona e medicamentos contendo cobicistate) (ver secções 4.4 e 4.5)
- Administração concomitante de gemfibrozil, ciclosporina ou danazol (ver secções 4.4 e 4.5)
- Administração concomitante de glecaprevir, pibrentasvir, elbasvir or grazoprevir (ver secção 4.5)
- População pediátrica (idade inferior a 18 anos)
- Gravidez e amamentação (ver secção 4.6)
- História pessoal de miopatia e/ou rabdomiólise com estatinas e/ou fibratos ou aumento confirmado da creatinofosfoquinase superior a cinco vezes o limite superior do normal (LSN) após um tratamento com estatinas (ver secção 4.4)
- Administração concomitante de amiodarona, verapamil, amlodipina ou diltiazem (ver secção 4.5)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Músculo

Foi relatada toxicidade musculosquelética, incluindo casos raros de rabdomiólise com ou sem insuficiência renal, com a administração de substâncias hipolipemiantes como fibratos e estatinas. Sabe-se que o risco de miopatia com estatinas e fibratos está relacionado com a dose de cada componente e com a natureza do fibrato.

Função reduzida das proteínas de transporte

A função reduzida das proteínas de transporte OATP hepáticas pode aumentar a exposição sistémica da simvastatina e aumentar o risco de miopatia e rabdomiólise. A função reduzida pode resultar da inibição por interação com outros medicamentos (p. ex., ciclosporina) ou surgir em doentes portadores do genótipo SLCO1B1 c.521T>C.

Os doentes portadores do alelo do gene SLCO1B1 (c.521T>C), que codifica uma proteína OATP1B1 menos ativa, apresentam uma maior exposição sistémica da simvastatina e maior risco de miopatia. Na ausência de testes genéticos, o risco de miopatia relacionada com doses elevadas de simvastatina (80 mg) é de 1%, de uma forma geral. Com base nos resultados do ensaio SEARCH, os portadores homozigóticos do alelo C (também denominados CC) tratados com 80 mg apresentam um risco de 15% de miopatia no prazo de um ano, enquanto o risco para portadores heterozigóticos do alelo C (CT) é de 1,5%. Em doentes com o genótipo mais frequente (TT) o risco correspondente é de 0,3% (ver secção 5.2).

Miopatia necrosante imunomediada (IMNM)

Foram notificados casos raros de miopatia necrosante imunomediada (IMNM – *immune-mediated necrotizing myopathy*), uma miopatia autoimune, associados à utilização de estatinas. A IMNM é caracterizada clinicamente por: fraqueza muscular proximal e elevação da creatinaquinase sérica, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatinas; anticorpo anti-HMG-CoA redutase positivo; biopsia muscular demonstrativa de miopatia necrosante e melhoria com fármacos imunossupressores. Poderão ser necessários testes neuromusculares e serológicos adicionais. Poderá ser necessário o tratamento com fármacos imunossupressores. Pondere cuidadosamente o risco de IMNM antes de iniciar uma terapêutica com outras estatinas. Se iniciar uma terapêutica com outras estatinas, monitorize os sinais e sintomas da IMNM.

Medidas para reduzir o risco de miopatia causada por interações medicamentosas

O risco de toxicidade muscular pode aumentar se Cholib for administrado com outro fibrato, estatina, niacina, ácido fusídico ou outras substâncias concomitantes específicas (para interações específicas ver secção 4.5). Os médicos que considerem a hipótese de uma terapêutica combinada com Cholib e doses hipolipemiantes (≥ 1 g/dia) de niacina (ácido nicotínico) ou medicamentos que contenham niacina devem ponderar com cuidado os potenciais benefícios e riscos, bem como monitorizar atentamente os doentes em relação a sinais e sintomas de dor muscular, sensibilidade ou fraqueza muscular, sobretudo durante os primeiros meses da terapêutica e quando a dose de um dos medicamentos for aumentada.

O risco de miopatia e rabdomiólise aumenta significativamente com a utilização concomitante de simvastatina com inibidores potentes do (CYP) 3A4 (ver secções 4.3 e 4.5).

A simvastatina é um substrato do transportador de efluxo da Proteína Resistente ao Cancro da Mama (BCRP). A administração concomitante de medicamentos inibidores da BCRP (por exemplo, elbasvir e grazoprevir) pode levar ao aumento das concentrações plasmáticas de simvastatina e a risco aumentado de miopatia; por isso, dependendo da dose prescrita, deve ser considerado um ajuste de dose de simvastatina. A administração concomitante de elbasvir e grazoprevir com simvastatina não foi estudada; no entanto, a dose de simvastatina não deve exceder os 20 mg por dia em doentes a fazer tratamento concomitante com medicamentos que contêm elbasvir ou grazoprevir (ver secção 4.5).

O risco de miopatia é aumentado pelos elevados níveis de atividade inibidora da redutase da HMG-CoA plasmática (ou seja, aumento dos níveis plasmáticos de simvastatina e de ácido da simvastatina), que, em parte, pode dever-se a interação medicamentosa, a qual interfere com o metabolismo da simvastatina e/ou com as vias do transportador (ver secção 4.5).

Cholib não pode ser administrado concomitantemente com ácido fusídico. Foram relatados casos de rabdomiólise (incluindo algumas mortes) em doentes com administração concomitante de uma estatina e de ácido fusídico (ver secção 4.5). No caso dos doentes para quem a utilização de ácido fusídico

sistémico é considerada essencial, o tratamento com estatinas deve ser descontinuado enquanto durar o tratamento com ácido fusídico. Deve-se aconselhar o doente a consultar imediatamente um médico se surgirem quaisquer sintomas de fraqueza, dor ou sensibilidade muscular.

A terapêutica com estatinas pode ser reintroduzida sete dias após a última dose de ácido fusídico. Em circunstâncias excepcionais, onde é necessária a utilização de ácido fusídico sistémico como, por exemplo, no tratamento de infecções graves, a necessidade de uma administração concomitante de Cholib e de ácido fusídico só deve ser considerada caso a caso e sob uma supervisão médica restrita.

Medição da creatinaquinase

A creatinaquinase não deve ser medida a seguir a um exercício intenso nem na presença de qualquer causa alternativa plausível do aumento de creatinaquinase, pois tal dificulta a interpretação dos valores. Se os níveis de creatinaquinase forem significativamente elevados na linha de base ($> 5 \times$ LSN), os níveis devem ser novamente medidos 5 a 7 dias depois para confirmação dos resultados.

Antes do tratamento

Todos os doentes que estejam a iniciar a terapêutica ou cuja dose de sínvastatina seja aumentada devem ser informados sobre o risco de miopatia e instruídos para informar de imediato qualquer dor muscular, sensibilidade muscular ou fraqueza inexplicada.

Deve ter-se cuidado com doentes que apresentem fatores de predisposição para rabdomiólise. Para estabelecer um valor de base de referência, é necessário medir um nível de creatinaquinase antes de iniciar um tratamento nas seguintes situações:

- Idoso ≥ 65 anos
- Sexo feminino
- Compromisso renal
- Hipotireoidismo não controlado
- Hipoalbuminemia
- Historial pessoal ou familiar de afeções musculares hereditárias
- Historial de toxicidade muscular com uma estatina ou um fibrato
- Abuso de álcool

Nestas situações, o risco do tratamento deve ser ponderado em relação ao possível benefício e recomenda-se monitorização clínica.

Para estabelecer um valor de base de referência, é necessário medir os níveis de creatinafosfoquinase e recomenda-se monitorização clínica.

Se um doente já tiver sofrido uma afeção muscular devido a um fibrato ou a uma estatina, o tratamento com um fármaco diferente da classe deve ser iniciado com precaução. Se os níveis de creatinaquinase forem significativamente elevados na linha de base ($> 5 \times$ LSN), o tratamento não deve ser iniciado.

Caso se suspeite de miopatia por qualquer outro motivo, o tratamento deve ser interrompido.

A terapêutica com Cholib deve ser temporariamente interrompida uns dias antes de uma cirurgia eletiva major e se ocorrer qualquer condição médica ou cirúrgica major.

Afeções hepáticas

Foram relatados aumentos dos níveis de transaminases em alguns doentes tratados com sínvastatina ou fenofibrato. Na maioria dos casos, estes aumentos eram transitórios, pequenos e assintomáticos sem necessidade de interromper o tratamento.

Os níveis de transaminases têm de ser monitorizados antes do início do tratamento, de 3 em 3 meses durante os primeiros 12 meses de tratamento e depois disso periodicamente. Deve prestar-se atenção a doentes cujos níveis de transaminases aumentam, e interromper a terapêutica se os níveis de aspartato aminotransferase (AST), também conhecida por transaminase glutamil oxalacética sérica

(SGOT), e de alanina aminotransferase (ALT), também conhecida por transaminase glutamica pirúvica sérica (SGPT), aumentarem para um valor 3 vezes superior ao limite superior do normal.

Se surgirem sintomas indicadores de hepatite (ex.: icterícia, prurido) e o diagnóstico for confirmado por análises laboratoriais, deve interromper-se a terapêutica com Cholib.

Cholib deve ser utilizado com precaução em doentes que consumam quantidades substanciais de álcool.

Pancreatite

Foram relatados casos de pancreatite em doentes que tomavam fenofibrato (ver secções 4.3 e 4.8). Esta ocorrência pode representar uma falta de eficácia em doentes com hipertrigliceridemia grave, um aumento induzido das enzimas pancreáticas ou um fenómeno secundário mediado pela formação de cálculo ou de sedimento nas vias biliares com obstrução do colédoco.

Função renal

Cholib é contraindicado em doentes com compromisso renal moderado a grave (ver secção 4.3).

Cholib deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência renal ligeira cuja taxa de filtração glomerular estimada seja de 60 a 89 ml/min/1,73 m² (ver secção 4.2).

Foram relatados aumentos reversíveis da creatinina sérica em doentes submetidos a monoterapia com fenofibrato ou com administração concomitante de estatinas. Geralmente, os aumentos da creatinina sérica eram estáveis ao longo do tempo sem qualquer sinal de continuidade em terapêuticas de longa duração e com tendência para voltar aos valores de base após a interrupção do tratamento.

Durante os ensaios clínicos, 10% dos doentes tiveram um aumento da creatinina em relação à linha de base superior a 30 µmol/l com a administração concomitante de fenofibrato e simvastatina versus 4,4% com a monoterapia com estatinas. 0,3% dos doentes com administração concomitante tiveram aumentos da creatinina clinicamente relevantes para valores > 200 µmol/l.

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

Doença pulmonar intersticial

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

Diabetes mellitus

Algumas evidências sugerem que as estatinas como classe farmacológica podem elevar a glicemia e em alguns doentes, com elevado risco de ocorrência futura de diabetes, podem induzir um nível de hiperglicemia em que o tratamento formal de diabetes é adequado. Este risco é, no entanto, suplantado pela redução do risco vascular das estatinas e, portanto, não deve ser uma condição para interromper o tratamento com estatinas. Os doentes em risco (glicemia em jejum entre 5,6 e 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensão) devem ser monitorizados tanto clínica como bioquimicamente, de acordo com as orientações nacionais.

Episódios trombembólicos venosos

No estudo FIELD, foi relatado um aumento estatisticamente significativo da incidência de embolia pulmonar (0,7% no grupo do placebo versus 1,1% no grupo do fenofibrato; p=0,022) e um aumento estatisticamente não significativo de tromboses venosas profundas (1,0% (48/4.900 doentes) no grupo do placebo versus 1,4% (67/4.895) no grupo do fenofibrato; p=0,074). O aumento do risco de episódios trombóticos venosos pode estar relacionado com o nível de homocisteína aumentado, um

fator de risco em termos de trombose, e outros fatores não identificados. O significado clínico não é claro. Deste modo, deve ter-se cuidado com doentes que tenham um historial de embolia pulmonar.

Miastenia grave

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

Excipientes

Dado que este medicamento contém lactose, os doentes com problemas hereditários graves de intolerância à galactose, de deficiência de lactase ou de malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Dado que este medicamento contém sacarose, os doentes com problemas hereditários graves de intolerância à frutose, de malabsorção de glucose-galactose ou de insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com Cholib.

Interações relevantes para monoterapias

Inibidores do CYP 3A4

A simvastatina é um substrato do citocromo P450 3A4.

Existem múltiplos mecanismos que podem contribuir para potenciais interações com os inibidores da redutase da HMG-CoA. Os fármacos e os medicamentos à base de plantas que inibem determinadas enzimas (por exemplo, CYP3A4) e/ou vias do transportador (por exemplo, OATP1B) podem aumentar as concentrações plasmáticas da simvastatina e do ácido da simvastatina, podendo conduzir a um risco aumentado de miopatia/rabdomiólise.

Os inibidores potentes do citocromo P450 3A4 aumentam o risco de miopatia e de rabdomiólise através de uma maior concentração da atividade inibitória de HMG-CoA redutase no plasma durante a terapêutica com simvastatina. Estes inibidores incluem itraconazol, cetoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibidores da protease do VIH (ex.: nelfinavir), cobicistato e nefazodona.

A combinação com itraconazol, cetoconazol, posaconazol, inibidores da protease do VIH (ex.: nelfinavir), cobicistato, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodona é contraindicada (ver secção 4.3). Se o tratamento com itraconazol, cetoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina ou telitromicina for inevitável, a terapêutica com Cholib tem de ser suspensa durante o período de tratamento. Deve ter-se cuidado ao combinar Cholib com alguns outros inibidores menos potentes do CYP 3A4: fluconazol, verapamil ou diltiazem (ver secções 4.3 e 4.4).

Consulte as informações de prescrição, de todos os fármacos utilizados concomitantemente, para obter mais informações sobre as potenciais interações com simvastatina e/ou o potencial para alterações enzimáticas ou de transportador, bem como possíveis ajustes posológicos e de regimes.

Danazol

O risco de miopatia e de rabdomiólise aumenta com a administração concomitante de danazol com simvastatina. A dose de simvastatina não deve exceder os 10 mg por dia no caso de doentes que tomem danazol. Deste modo, a administração concomitante de Cholib com danazol é contraindicada (ver secção 4.3).

Ciclosporina

O risco de miopatia/rabdomiólise aumenta com a administração concomitante de ciclosporina com simvastatina. Embora não se compreenda o mecanismo por completo, foi demonstrado que a ciclosporina aumenta a exposição plasmática (AUC) ao ácido de simvastatina, devido presumivelmente e parcialmente à inibição do CYP 3A4 e do transportador OATP-1B1. Dado que a dose de simvastatina não deve exceder os 10 mg por dia no caso de doentes que tomem ciclosporina, a administração concomitante de Cholib com ciclosporina é contraindicada (ver secção 4.3).

Amiodarona, amlodipina, diltiazem e verapamil

O risco de miopatia e de rabdomiólise aumenta com a utilização concomitante de amiodarona, amlodipina, diltiazem ou verapamil com 40 mg de simvastatina por dia.

Num ensaio clínico, foram relatados casos de miopatia em 6% dos doentes que tomavam 80 mg de simvastatina e amiodarona versus 0,4% dos doentes que tomavam apenas 80 mg de simvastatina.

A administração concomitante de amlodipina e simvastatina originou um aumento de 1,6 vezes na exposição ao ácido de simvastatina.

A administração concomitante de diltiazem e simvastatina originou um aumento de 2,7 vezes na exposição ao ácido de simvastatina, presumivelmente devido à inibição do CYP 3A4.

A administração concomitante de verapamil e simvastatina originou um aumento de 2,3 vezes na exposição plasmática ao ácido de simvastatina, devido presumivelmente e parcialmente à inibição do CYP 3A4.

Deste modo, a dose de Cholib não deve exceder os 145 mg/20 mg por dia no caso de doentes que tomem amiodarona, amlodipina, diltiazem ou verapamil.

Inibidores da Proteína Resistente ao Cancro da Mama (BCRP)

A administração concomitante de medicamentos inibidores da BCRP, incluindo medicamentos que contenham elbasvir ou grazoprevir, pode levar ao aumento das concentrações plasmáticas de simvastatina e a risco aumentado de miopatia (ver secções 4.2 e 4.4).

Outros fibratos e estatinas

O gemfibrozil aumenta 1,9 vezes a AUC do ácido de simvastatina, possivelmente devido à inibição da via de glucuronidação. O risco de miopatia e de rabdomiólise aumenta significativamente com a utilização concomitante de gemfibrozil com simvastatina. O risco de rabdomiólise aumenta também no caso de doentes que tomem concomitantemente outros fibratos ou estatinas. Deste modo, a administração concomitante de Cholib com gemfibrozil, outros fibratos ou estatinas é contraindicada (ver secção 4.3).

Niacina (ácido nicotínico)

Foram associados casos de miopatia/rabdomiólise à administração concomitante de estatinas e niacina (ácido nicotínico) em doses hipolipemiantes (≥ 1 g/dia), sabendo que a niacina e as estatinas podem causar miopatia quando administradas individualmente.

Os médicos que considerem a hipótese de uma terapêutica combinada com Cholib e doses hipolipemiantes (≥ 1 g/dia) de niacina (ácido nicotínico) ou medicamentos que contenham niacina devem ponderar com cuidado os potenciais benefícios e riscos, bem como monitorizar atentamente os doentes em relação a sinais e sintomas de dor muscular, sensibilidade ao toque ou fraqueza, sobretudo durante os primeiros meses da terapêutica e quando a dose de um dos medicamentos for aumentada.

Ácido fusídico

O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode aumentar com a administração concomitante de ácido fusídico sistémico e estatinas. A administração concomitante desta combinação pode aumentar as concentrações plasmáticas de ambos os fármacos. O mecanismo desta interação

(independentemente de ser farmacodinâmica ou farmacocinética, ou ambas) ainda não é conhecido. Foram relatados casos de rabdomiólise (incluindo algumas mortes) em doentes que receberam esta combinação.

Se for necessário o tratamento com ácido fusídico, o Cholib deve ser descontinuado enquanto durar o tratamento com ácido fusídico. (Ver também secção 4.4.)

Sumo de toranja

O sumo de toranja inibe o CYP 3A4. A ingestão concomitante de grandes quantidades (mais de 1 litro por dia) de sumo de toranja e de simvastatina originou um aumento de 7 vezes na exposição plasmática ao ácido de simvastatina. A ingestão de 240 ml de sumo de toranja pela manhã e de simvastatina à noite também originou um aumento de 1,9 vezes na exposição plasmática ao ácido de simvastatina. Deste modo, deve evitarse a ingestão de sumo de toranja durante o tratamento com Cholib.

Colquicina

Foram relatados casos de miopatia e de rabdomiólise com a administração concomitante de colquicina e simvastatina em doentes com insuficiência renal. Deste modo, aconselha-se uma monitorização clínica rigorosa dos doentes que tomam colquicina e Cholib.

Antagonistas da vitamina K

O fenofibrato e a simvastatina evidenciaram os efeitos dos antagonistas da vitamina K e podem aumentar o risco de hemorragia. Recomenda-se que a dose destes anticoagulantes orais seja reduzida cerca de um terço no início do tratamento e depois gradualmente ajustada, se necessário, de acordo com a monitorização da INR (Relação normalizada internacional). A INR deve ser determinada antes de se começar a tomar Cholib e as vezes suficientes no início da terapêutica, de modo a certificar-se de que não ocorre qualquer alteração significativa da INR. Assim que for documentada uma INR estável, esta pode ser monitorizada nos intervalos geralmente recomendados para doentes que tomem estes anticoagulantes orais. Se se alterar ou interromper a dose de Cholib, deve repetir-se o mesmo procedimento. A terapêutica com Cholib não foi associada a hemorragias no caso de doentes que não tomavam anticoagulantes.

Glitazonas

Foram relatados alguns casos de redução paradoxal reversível do C-HDL durante a administração concomitante de fenofibrato e glitazonas. Deste modo, recomenda-se a monitorização do C-HDL se Cholib for administrado concomitantemente com uma glitazona e a interrupção de uma das terapêuticas se o C-HDL estiver demasiado baixo.

Rifampicina

Dado que a rifampicina é um potente indutor do CYP 3A4 que interfere no metabolismo da simvastatina, os doentes submetidos a uma terapêutica de longa duração com rifampicina (ex.: tratamento da tuberculose) podem sentir uma perda de eficácia da simvastatina. Em voluntários normais, a exposição plasmática ao ácido de simvastatina diminuiu 93% com a administração concomitante de rifampicina.

Efeitos sobre a farmacocinética de outros medicamentos

O fenofibrato e a simvastatina não são inibidores nem indutores do CYP 3A4. Deste modo, não se espera que Cholib afete as concentrações plasmáticas de substâncias metabolizadas pelo CYP 3A4.

O fenofibrato e a simvastatina não são inibidores do CYP 2D6, do CYP 2E1 nem do CYP 1A2. O fenofibrato é um inibidor ligeiro a moderado do CYP 2C9 e um inibidor fraco do CYP 2C19 e do CYP 2A6.

Devem monitorizar-se atentamente os doentes a quem são administrados concomitantemente Cholib e fármacos metabolizados pelo CYP 2C19, pelo CYP 2A6 ou, sobretudo, pelo CYP 2C9 com um índice terapêutico estreito e, se necessário, recomenda-se um ajuste da dose destes fármacos.

Interação entre a simvastatina e o fenofibrato

Os efeitos da administração repetida de fenofibrato sobre a farmacocinética das doses únicas e múltiplas de simvastatina foram investigados em dois estudos de pequenas dimensões (n=12) seguidos de um de maiores dimensões (n= 85), realizados em indivíduos saudáveis.

Num estudo, a AUC do ácido de simvastatina (ASV), um metabolito ativo major da simvastatina, foi reduzida em 42% (IC de 90% 24%-56%) após a combinação de uma dose única de 40 mg de simvastatina com a administração repetida de 160 mg de fenofibrato. No outro estudo [Bergman et al, 2004], a administração concomitante repetida de 80 mg de simvastatina e de 160 mg de fenofibrato levou a uma redução de 36% (IC de 90% 30%-42%) da AUC do ASV. No estudo de maiores dimensões, foi observada uma redução de 21% (IC de 90% 14%-27%) da AUC do ASV após a administração concomitante repetida de 40 mg de simvastatina e de 145 mg de fenofibrato à noite. Não foi significativamente diferente da redução de 29% (IC de 90% 22%-35%) da AUC do ASV observada quando a administração concomitante foi efetuada com um intervalo de 12 horas: 40 mg de simvastatina à noite e 145 mg de fenofibrato de manhã.

Não se investigou se o fenofibrato teve ou não um efeito sobre outros metabolitos ativos da simvastatina.

O mecanismo exato de interação não é conhecido. Nos dados clínicos disponíveis, o efeito sobre a redução do C-LDL não foi considerado significativamente diferente em relação à simvastatina em monoterapia quando o C-LDL está controlado no início do tratamento.

A administração repetida de 40 ou 80 mg (a maior dose registada) de simvastatina não afetou as concentrações plasmáticas de ácido fenofíbrico em estado estacionário.

As recomendações de prescrição para substâncias de interação estão resumidas na tabela seguinte (ver também secções 4.2 e 4.3).

Substâncias de interação	Recomendações de prescrição
Inibidores potentes do CYP 3A4: Itraconazol Cetoconazol Fluconazol Posaconazol Eritromicina Clarithromicina Telitromicina Inibidores da protease do VIH (ex.: nelfinavir) Nefazodona Cobicistate	Contraindicadas com Cholib
Danazol Ciclosporina	Contraindicadas com Cholib
Gemfibrozil, Outros fibratos e estatinas	Contraindicadas com Cholib
Amiodarona Verapamil Diltiazem Amlodipina	Contraindicadas com Cholib 145 mg/40 mg
Elbasvir Grazoprevir	Contraindicadas com Cholib 145 mg/40 mg
Glecaprevir Pibrentasvir	Contraindicadas com Cholib
Niacina (ácido nicotínico) ≥ 1 g/dia	Evitar a administração com Cholib a não ser que o benefício clínico compense o risco Monitorizar os doentes em relação a sinais e sintomas de dor muscular, sensibilidade ao toque ou fraqueza
Ácido fusídico	É necessário monitorizar de perto os doentes. Pode

Substâncias de interação	Recomendações de prescrição
	considerar-se a suspensão temporária do tratamento com Cholib
Sumo de toranja	Evitar quando se toma Cholib
Antagonistas da vitamina K	Ajustar a dose destes anticoagulantes orais de acordo com a monitorização da INR
Glitazonas	Monitorizar o C-HDL e interromper uma das terapêuticas (glitazona ou Cholib) se o C-HDL estiver demasiado baixo

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Cholib

Dado que a simvastatina é contraindicada durante a gravidez (ver mais abaixo), Cholib é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Fenofibrato

Não existem dados adequados sobre a utilização de fenofibrato em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram efeitos embriotóxicos em doses do intervalo de toxicidade materna (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Deste modo, o fenofibrato deve ser utilizado durante a gravidez apenas após uma avaliação cuidadosa dos benefícios/riscos.

Sinvastatina

A simvastatina é contraindicada durante a gravidez. Não foi estabelecida a segurança em mulheres grávidas. O tratamento materno com simvastatina pode reduzir os níveis fetais de mevalonato, que é um precursor da biossíntese do colesterol. Por estes motivos, a simvastatina não deve ser utilizada em mulheres que estejam grávidas, a tentar engravidar ou que suspeitem estar grávidas. O tratamento com simvastatina tem de ficar suspenso durante o período de gravidez ou até que se determine que a mulher não está grávida.

Amamentação

Desconhece-se se o fenofibrato, a simvastatina e/ou os respetivos metabolitos são excretados no leite humano. Deste modo, Cholib é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

Foram relatados raros casos de tonturas na experiência de pós-autorização da simvastatina. Esta reação adversa deve ser considerada quando se conduz veículos ou utiliza máquinas durante a terapêutica com Cholib.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas a fármacos mais frequentes durante a terapêutica com Cholib incluem creatinémia aumentada, infecção das vias respiratórias superiores, número de plaquetas aumentado, gastroenterite e aumento da alanina aminotransferase.

Lista tabelar de reações adversas

Durante quatro ensaios clínicos duplamente cegos com duração de 24 semanas, 1.237 doentes foram submetidos a um tratamento com administração concomitante de fenofibrato e sinvastatina. Numa análise comum a estes quatro ensaios, a taxa de descontinuação por reações adversas ao tratamento foi de 5,0% (51 indivíduos em 1012) após 12 semanas de tratamento com 145 mg de fenofibrato e 20 mg de sinvastatina por dia e de 1,8% (4 indivíduos em 225) após 12 semanas de tratamento com 145 mg de fenofibrato e 40 mg de sinvastatina por dia.

As reações adversas ao tratamento que ocorreram em doentes com administração concomitante de fenofibrato e sinvastatina são apresentadas mais abaixo de acordo com as classes de sistemas de órgãos e respetiva frequência.

As reações adversas a Cholib são semelhantes ao que se conhece das suas duas substâncias ativas: fenofibrato e sinvastatina.

As frequências das reações adversas são classificadas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Reações adversas observadas com a administração concomitante de fenofibrato e sinvastatina (Cholib)

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência
Infeções e infestações	Infeção das vias respiratórias superiores, Gastroenterite	frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	Número de plaquetas aumentado	frequentes
Afeções hepatobiliares	Alaninaminotransferase aumentada	frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Dermatite e eczema	pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Creatinémia aumentada (ver secções 4.3 e 4.4)	muito frequentes

Descrição de reações adversas selecionadas

Creatinémia aumentada: 10% dos doentes tiveram um aumento da creatinina em relação à linha de base superior a 30 $\mu\text{mol/l}$ com a administração concomitante de fenofibrato e sinvastatina versus 4,4% com a monoterapia com estatinas. 0,3% dos doentes com administração concomitante tiveram aumentos da creatinina clinicamente relevantes para valores $\geq 200 \mu\text{mol/l}$.

Informações adicionais sobre as substâncias ativas individuais da combinação de dose fixa

Segue-se uma lista de outras reações adversas associadas à utilização de medicamentos que contêm sinvastatina ou fenofibrato e observadas em ensaios clínicos, bem como na experiência de pós-autorização, podendo ocorrer com Cholib. As categorias das frequências baseiam-se nas informações do Resumo das Características do Medicamento da sinvastatina e do fenofibrato, disponível na UE.

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas (fenofibrato)	Reações adversas (sinvastatina)	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Concentração de hemoglobina diminuída Número de leucócitos diminuído		raros
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Anemia	raros
		Anafilaxia	muito raros
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diabetes Mellitus****	desconhecido

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas (fenofibrato)	Reações adversas (sinvastatina)	Frequência
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia Perturbação do sono, incluindo pesadelos, depressão	muito raros desconhecido
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia		pouco frequentes
		Parestesia, tonturas, neuropatia periférica	raros
		Memória enfraquecida/Perda de memória	raros
		Miastenia grave	desconhecido
Afeções oculares		Visão turva, insuficiência visual	raros
		Miastenia ocular	desconhecido
Vasculopatias	Tromboembolia (embolia pulmonar, trombose venosa profunda)*		pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Doença pulmonar intersticial	desconhecido
Doenças gastrointestinais	Sinais e sintomas gastrointestinais (dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, flatulência)		frequentes
	Pancreatite*		pouco frequentes
		Obstipação, dispepsia	raros
Afeções hepatobiliares	Transaminases aumentadas		frequentes
	Litíase biliar		pouco frequentes
	Complicações da litíase biliar (ex.: colecistite, colangite, cólica biliar, etc.)		desconhecido
		Aumento da gamaglutamiltransferase	raros
		Hepatite/icterícia Insuficiência hepática	muito raros
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Reações cutâneas graves (ex.: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, etc.)		desconhecido
	Hipersensibilidade cutânea (ex.: erupção cutânea, prurido, urticária)		pouco frequentes
	Alopécia		raros
	Reações de fotossensibilidade		raros
		Síndrome de hipersensibilidade ***	raros
		Erupções liquenoides medicamentosas	muito raros
Afeções	Afeções musculares		pouco

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas (fenofibrato)	Reações adversas (sinvastatina)	Frequência
musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	(ex.: mialgia, miosite, espasmos musculares e fraqueza)		frequentes
	Rabdomiólise com ou sem insuficiência renal (ver secção 4.4)		raros
		Miopatia** Miopatia necrosante imunomediada (ver secção 4.4) Tendinopatia	raros desconhecido
		Rutura muscular	muito raros
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Disfunção sexual		pouco frequentes
		Disfunção erétil	desconhecido
		Ginecomastia	muito raros
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Astenia	raros
Exames complementares de diagnóstico	Nível de homocisteína aumentado (ver secção 4.4)*****		muito frequentes
	Ureia no sangue aumentada		raros
		Fosfatase alcalina no sangue aumentada	raros
		Creatinafosfoquinase no sangue aumentada	raros
		Hemoglobina glicosilada aumentada	desconhecido
		Glicemia aumentada	desconhecido

Descrição de reações adversas selecionadas

Pancreatite

* No estudo FIELD, um ensaio aleatorizado e controlado por placebo realizado em 9.795 doentes com diabetes mellitus tipo II, observou-se um aumento estatisticamente significativo de casos de pancreatite em doentes a quem foi administrado fenofibrato em comparação com doentes a quem foi administrado placebo (0,8% versus 0,5%; p=0,031).

Tromboembolismo

*No estudo FIELD, foi relatado um aumento estatisticamente significativo da incidência de embolia pulmonar (0,7% [32/4.900 doentes] no grupo do placebo versus 1,1% [53/4.895 doentes] no grupo do fenofibrato; p = 0,022) e um aumento estatisticamente não significativo de tromboses venosas profundas (placebo: 1,0% [48/4.900 doentes] versus fenofibrato: 1,4% [67/4.895 doentes]; p=0,074).

Miopatia

** Num ensaio clínico, ocorreram frequentemente casos de miopatia em doentes tratados com 80 mg/dia de sinvastatina em comparação com doentes tratados com 20 mg/dia (1,0% vs 0,02%, respectivamente).

Síndrome de hipersensibilidade

*** Foram relatados raros casos de uma aparente síndrome de hipersensibilidade que apresentava algumas das seguintes características: angiedema, síndrome do tipo Lupus, polimialgia reumática, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, velocidade de sedimentação (VS) aumentada, artrite e artralgia, urticária, fotossensibilidade, febre, afrontamento, dispneia e mal-estar geral.

Diabetes mellitus

**** Diabetes mellitus: Os doentes em risco (glicemia em jejum entre 5,6 e 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensão) devem ser monitorizados tanto clínica como bioquimicamente, de acordo com as orientações nacionais.

Nível de homocisteína aumentado

***** No estudo FIELD, o aumento médio do nível de homocisteína em doentes tratados com fenofibrato foi de 6,5 µmol/l e reverteu após a interrupção do tratamento com fenofibrato.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Cholib

Não se conhece qualquer antídoto específico. Caso se suspeite de sobredosagem, deve fornecer-se um tratamento sintomático e aplicar as medidas de suporte adequadas conforme necessário.

Fenofibrato

Apenas foram relatados casos de sobredosagem mínima com fenofibrato. Na maioria dos casos, não foram relatados sintomas de sobredosagem. O fenofibrato não pode ser eliminado por hemodiálise.

Sinvastatina

Foram relatados alguns casos de sobredosagem com sinvastatina; a dose máxima administrada foi de 3,6 g. Todos os doentes recuperaram sem sequelas. Não existe qualquer tratamento específico em caso de sobredosagem. Neste caso, devem adotar-se medidas sintomáticas e de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Substâncias hipolipemiantes, inibidores da HMG-CoA redutase em conjunto com outras substâncias hipolipemiantes, código ATC: C10BA04

Mecanismo de ação

Fenofibrato

O fenofibrato é um derivado do ácido fíbrico cujos efeitos hipolipemiantes relatados em humanos são mediados pela ativação do recetor ativado por proliferadores peroxissomais alfa (PPAR α).

Através da ativação do PPAR α , o fenofibrato ativa a produção de lipoproteína lipase e reduz a produção de apoproteína CIII. A ativação do PPAR α também induz um aumento na síntese das apoproteínas AI e AII.

Sinvastatina

A sinvastatina, que é uma lactona inativa, é hidrolisada no fígado sob a forma do beta-hidroxiácido ativo correspondente que tem uma atividade potente na inibição da HMG-CoA redutase (3-hidroxi-3-metilglutaryl CoA redutase). Esta enzima catalisa a conversão do HMG-CoA em mevalonato, um passo inicial e limitante na biossíntese do colesterol.

Cholib:

Cholib contém fenofibrato e sinvastatina, que têm mecanismos de ação diferentes conforme descrito acima.

Efeitos farmacodinâmicos

Fenofibrato

Os estudos realizados com fenofibrato em frações de lipoproteínas mostram reduções dos níveis de colesterol VLDL (C-VLDL) e LDL. De um modo geral, os níveis de C-HDL aumentam. Os triglicéridos de LDL e VLDL diminuem. O efeito global consiste num decréscimo da relação lipoproteínas de baixa e muito baixa densidade/lipoproteínas de alta densidade.

O fenofibrato também tem um efeito uricosúrico que leva a uma redução dos níveis de ácido úrico em aproximadamente 25%.

Sinvastatina

Foi demonstrado que a sinvastatina reduz as concentrações normais e elevadas do C-LDL. A LDL é formada a partir da proteína de muito baixa densidade (VLDL) e catabolisada predominantemente pelo recetor LDL de alta afinidade. O mecanismo de redução das LDL pela sinvastatina pode envolver a diminuição da concentração do C-VLDL e a indução do recetor LDL, conduzindo a uma diminuição da produção e ao aumento do catabolismo do C-LDL. A apolipoproteína B também diminui substancialmente durante o tratamento com sinvastatina. Além disso, a sinvastatina aumenta moderadamente o C-LDL e reduz os triglicéridos plasmáticos. Estas alterações provocam um decréscimo das relações CT/C-HDL e C-LDL/C-HDL.

Cholib

Os respetivos efeitos da sinvastatina e do fenofibrato são complementares.

Eficácia e segurança clínicas

Cholib

No âmbito do programa clínico, realizaram-se quatro estudos clínicos centrais. No total, 7.583 indivíduos com dislipidemia mista participaram num ensaio de 6 semanas com estatinas. Destes indivíduos, 2.474 foram aleatorizados para um tratamento de 24 semanas, 1.237 receberam uma administração concomitante de fenofibrato e sinvastatina e 1.230 foram submetidos a uma monoterapia com estatinas, sempre à noite.

Tipo e dose de estatinas utilizados:

Estudo	Ensaio de 6 semanas com estatinas	Da semana 0 à semana 12		Da semana 12 à semana 24	
		Monoterapia com estatinas	Combinação de fenofibrato/sinvastatina	Monoterapia com estatinas	Combinação de fenofibrato/sinvastatina
0501	sinvastatina 20 mg	sinvastatina 40 mg	sinvastatina 20 mg	sinvastatina 40 mg	sinvastatina 40 mg
0502	sinvastatina 40 mg	Sinvastatina 40 mg	sinvastatina 40 mg	sinvastatina 40 mg	sinvastatina 40 mg
0503	atorvastatina 10 mg	atorvastatina 10 mg	sinvastatina 20 mg	atorvastatina 20 mg	sinvastatina 40 mg
0504	pravastatina 40 mg	pravastatina 40 mg	sinvastatina 20 mg	pravastatina 40 mg	sinvastatina 40 mg

Cholib 145/40

No estudo 0502, foi avaliada uma dose fixa de combinação de fenofibrato-sinvastatina e de comparador de estatinas ao longo do período duplamente cego de 24 semanas. O critério de eficácia primário foi a superioridade da combinação de 145 mg de fenofibrato e 40 mg de sinvastatina versus 40 mg de sinvastatina em relação à diminuição dos triglicéridos e do C-LDL e ao aumento do C-HDL ao fim de 12 semanas.

Ao fim de 12 e de 24 semanas, a combinação de 145 mg de fenofibrato e de 40 mg de simvastatina (F145/S40) demonstrou ser superior aos 40 mg de simvastatina (S40) em relação à redução dos triglicéridos e ao aumento do C-HDL.

A combinação F145/S40 demonstrou ser superior a S40 em relação à redução do C-LDL apenas ao fim de 24 semanas, passando de uma redução adicional não significativa de 1,2% do C-LDL ao fim de 12 semanas a uma redução estatisticamente significativa de 7,2% ao fim de 24 semanas.

Percentagem de alteração dos triglicéridos, C-LDL e C-HDL, da linha de base até ao fim de 12 semanas e de 24 semanas				
Amostra de indivíduos com análise completa				
Parâmetro lipídico (mmol/l)	Feno 145+Simva 40 (N=221)	Simva 40 (N=219)	Comparação entre tratamentos*	Valor de P
Após 12 semanas	Média da % de alteração (SD)			
TG	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
C-LDL	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
C-HDL	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
Após 24 semanas	Média da % de alteração (SD)			
TG	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
C-LDL	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
C-HDL	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

*A comparação entre tratamentos consiste na diferença entre as médias dos mínimos quadrados de Feno 145 + Simva 40 e de Simva 40, com o IC de 95% correspondente.

Os resultados dos parâmetros biológicos de interesse ao fim de 24 semanas são apresentados na tabela seguinte.

F145/S40 demonstrou uma superioridade estatisticamente significativa em todos os parâmetros, exceto no aumento da ApoA1.

Análise de covariância (ANCOVA) da percentagem de alteração do CT, C-não-HDL, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI e fibrinogénio da linha de base até ao fim de 24 semanas – Amostra de indivíduos com análise completa					
Parâmetro	Grupo de tratamento	N	Médias (SD)	Comparação entre tratamentos*	Valor de P
CT (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
C-não-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
Fibrinogénio* (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

*A comparação entre tratamentos consiste na diferença entre as médias dos mínimos quadrados de Feno 145 + Sinva 40 e de Sinva 40, com o IC de 95% correspondente LS (mínimos quadrados) SD (desvio padrão)

Cholib 145/20

O estudo 0501 avaliou 2 doses diferentes de combinação de fenofibrato-sinvastatina em comparação com 40 mg de sinvastatina durante um período duplamente cego de 24 semanas. O critério de eficácia primário foi a superioridade da combinação de 145 mg de fenofibrato e 20 mg de sinvastatina versus 40 mg de sinvastatina em relação à diminuição dos triglicéridos e ao aumento do C-HDL, bem como a não inferioridade em relação à diminuição do C-LDL ao fim de 12 semanas.

Média da percentagem de alteração da linha de base até ao fim de 12 semanas				
Amostra de indivíduos com análise completa				
Parâmetro	Feno 145 + Sinva 20 (N=493) Média (SD)	Sinva 40 (N=505) Média (SD)	Comparaçao entre tratamentos*	Valor de P
TG (mmol/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
C-LDL (mmol/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	NA
C-HDL (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
CT (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
C-não-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
Fibrinogénio (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

*Comparação entre tratamentos: diferença entre as médias dos mínimos quadrados de Feno 145 + Sinva 20 e de Sinva 40, com o intervalo de confiança de 95% associado

Após as primeiras 12 semanas de tratamento, a combinação de 145 mg de fenofibrato e de 20 mg de sinvastatina demonstrou ser superior aos 40 mg de sinvastatina em relação à redução dos triglicéridos e ao aumento do C-HDL, mas não cumpriu os critérios de não inferioridade no C-LDL. A combinação de 145 mg de fenofibrato com 20 mg de sinvastatina demonstrou uma superioridade estatisticamente significativa no aumento da apoA1 e na diminuição do fibrinogénio, em comparação com os 40 mg de sinvastatina.

Estudo complementar

O ensaio clínico sobre lípidos no âmbito da Ação de Controlo do Risco Cardiovascular na Diabetes (ACCORD - Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) foi um estudo aleatorizado, controlado por placebo, no qual 5.518 doentes com diabetes mellitus tipo II foram tratados simultaneamente com fenofibrato e sinvastatina. A terapêutica simultânea de fenofibrato e sinvastatina não demonstrou qualquer diferença significativa, em comparação com a sinvastatina em monoterapia, no resultado principal composto por enfarte do miocárdico não fatal, AVC não fatal e morte cardiovascular (razão do risco [HR - hazard ratio] 0,92; IC de 95% 0,79 – 1,08; p = 0,32; redução do risco absoluto: 0,74%). No subgrupo pré-especificado de doentes dislipidémicos, definidos como aqueles que pertenciam ao tercil mais baixo de C-HDL (≤ 34 mg/dl ou 0,88 mmol/l) e ao tercil mais elevado de triglicéridos (≥ 204 mg/dl ou 2,3 mmol/l) na linha de base, a terapêutica simultânea de fenofibrato e sinvastatina demonstrou uma redução relativa de 31%, em comparação com a sinvastatina em monoterapia, relativamente ao resultado principal composto (razão do risco [HR] 0,69; IC de 95% 0,49 – 0,97; p=0,03; redução de risco absoluto: 4,95%). Uma outra análise por subgrupo pré-especificado identificou uma interação estatisticamente significativa relativa ao tratamento por género (p=0,01), indicando um possível benefício para os homens no tratamento com a terapêutica combinada (p=0,037), mas um risco potencialmente mais elevado no resultado principal para as mulheres tratadas com a terapêutica combinada em comparação com a sinvastatina em monoterapia (p=0,069). Este efeito não foi observado no subgrupo anterior de doentes com dislipidemia, mas também não houve uma evidência clara de benefício em mulheres dislipidémicas tratadas com fenofibrato e sinvastatina, não sendo também de excluir um possível efeito prejudicial neste subgrupo.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Cholib em todos os subgrupos da população pediátrica em termos de dislipidemia combinada (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As relações das médias geométricas e os intervalos de confiança de 90% para a comparação da AUC, AUC(0-t) e Cmax do ácido fenofíbrico, simvastatina e ácido de simvastatina do comprimido Cholib 145 mg/40 mg (combinação de dose fixa) e dos comprimidos separados de 145 mg de fenofibrato e de 40 mg de simvastatina (administração concomitante), conforme utilizados no programa clínico, situavam-se todos no intervalo de bioequivalência de 80-125%.

Absorção

As concentrações plasmáticas máximas (Cmax) de fenofibrato ocorrem entre 2 a 4 horas após a administração oral. Num mesmo indivíduo, as concentrações plasmáticas mantêm-se estáveis ao longo de um tratamento contínuo.

O fenofibrato é insolúvel em água e deve ser tomado com alimentos para facilitar a absorção. A utilização de fenofibrato micronizado e da tecnologia NanoCrystal® na formulação do comprimido de 145 mg de fenofibrato melhora a sua absorção.

Contrariamente a formulações anteriores do fenofibrato, a concentração plasmática máxima e a exposição total destas formulações são independentes da ingestão de alimentos.

Um estudo do efeito dos alimentos relativamente à administração desta formulação dos comprimidos de 145 mg de fenofibrato a indivíduos masculinos e femininos saudáveis, em jejum e com uma refeição rica em gorduras, indicou que a exposição (AUC e Cmax) ao ácido fenofíbrico não é afetada pelos alimentos.

Deste modo, o fenofibrato sob a forma de Cholib pode ser tomado independentemente das refeições.

Os estudos cinéticos realizados, após a administração de uma dose única e tratamento contínuo, demonstraram ausência de acumulação do fármaco.

A simvastatina é uma lactona inativa que é rapidamente hidrolisada in vivo sob a forma do beta-hidroxiácido correspondente, um potente inibidor da HMG-CoA redutase. A hidrólise ocorre principalmente no fígado; a velocidade de hidrólise no plasma humano é muito lenta.

A simvastatina é bem absorvida e sofre um considerável efeito de primeira passagem hepática. Este efeito no fígado depende do fluxo sanguíneo hepático. O fígado é o principal local de ação da forma ativa. A disponibilização do beta-hidroxiácido para a circulação sistémica após a administração de uma dose oral de simvastatina foi inferior a 5% da dose. A concentração plasmática máxima dos inibidores ativos é atingida aproximadamente 1-2 horas após a administração da simvastatina. A ingestão concomitante de alimentos não afeta a absorção.

A farmacocinética das doses únicas e múltiplas de simvastatina revelou que não ocorreu acumulação do medicamento após a administração de doses múltiplas.

Distribuição

O ácido fenofíbrico liga-se fortemente à albumina plasmática (mais de 99%). A ligação da simvastatina e do seu metabolito ativo às proteínas é > 95%.

Biotransformação e Eliminação

Após a administração oral, o fenofibrato é rapidamente hidrolisado por esterases no seu metabolito ativo, o ácido fenofíbrico. Não foi detetado fenofibrato não modificado no plasma. O fenofibrato não é um substrato do CYP 3A4. O fenofibrato não é metabolizado a nível dos microssomas hepáticos.

O fármaco é excretado principalmente pela urina, sendo a quase totalidade do produto excretada em 6 dias. O fenofibrato é eliminado principalmente sob a forma de ácido fenofíbrico e do seu conjugado glucoronido. Em doentes idosos, a depuração total aparente do ácido fenofíbrico no plasma não é modificada.

Os estudos cinéticos realizados, após a administração de uma dose única e tratamento contínuo, demonstraram ausência de acumulação do fármaco. O ácido fenofíbrico não é eliminado por hemodiálise.

Semivida plasmática média: o tempo de semivida de eliminação plasmática do ácido fenofíbrico é de cerca de 20 horas.

A simvastatina é um substrato do CYP 3A4 e do transportador de efluxo da BCRP. A simvastatina é absorvida ativamente pelos hepatócitos através da proteína de transporte OATP1B1. Os metabolitos major da simvastatina presentes no plasma humano são o beta-hidroxiácido e quatro metabolitos ativos adicionais. Após a administração oral de uma dose de simvastatina radioativa ao Homem, 13% da radioatividade foi excretado na urina e 60% nas fezes, no período de 96 horas. A quantidade recuperada nas fezes representa os equivalentes de medicamento absorvido e excretado na báls, assim como medicamento não absorvido. Após uma injeção intravenosa do metabolito beta-hidroxiácido, a sua semivida média foi de 1,9 horas. Na urina, foi excretada uma média de apenas 0,3% da dose intravenosa, como inibidores.

Os efeitos da administração repetida de fenofibrato sobre a farmacocinética das doses únicas e múltiplas de simvastatina foram investigados em dois estudos de pequenas dimensões (n=12) seguidos de um de maiores dimensões (n= 85), realizados em indivíduos saudáveis.

Num estudo, a AUC do ácido de simvastatina (ASV), um metabolito ativo major da simvastatina, foi reduzida em 42% (IC de 90% 24%-56%) após a combinação de uma dose única de 40 mg de simvastatina com a administração repetida de 160 mg de fenofibrato. No outro estudo [Bergman et al, 2004], a administração concomitante repetida de 80 mg de simvastatina e de 160 mg de fenofibrato levou a uma redução de 36% (IC de 90% 30%-42%) da AUC do ASV. No estudo de maiores dimensões, foi observada uma redução de 21% (IC de 90% 14%-27%) da AUC do ASV após a administração concomitante repetida de 40 mg de simvastatina e de 145 mg de fenofibrato à noite. Não foi significativamente diferente da redução de 29% (IC de 90% 22%-35%) da AUC do ASV observada quando a administração concomitante foi efetuada com um intervalo de 12 horas: 40 mg de simvastatina à noite e 145 mg de fenofibrato de manhã.

Não se investigou se o fenofibrato teve ou não um efeito sobre outros metabolitos ativos da simvastatina.

O mecanismo exato de interação não é conhecido. Nos dados clínicos disponíveis, o efeito sobre a redução do C-LDL não foi considerado significativamente diferente em relação à simvastatina em monoterapia quando o C-LDL está controlado no início do tratamento.

A administração repetida de 40 ou 80 mg (a maior dose registada) de simvastatina não afetou as concentrações plasmáticas de ácido fenofíbrico em estado estacionário.

Populações especiais

Os portadores do alelo c.521T>C do gene SLCO1B1 apresentam menor atividade da proteína OATP1B1. A exposição média (AUC) do metabolito ativo principal, simvastatina ácida, é de 120% em portadores heterozigóticos (CT) do alelo C e 221% em portadores homozigóticos (CC), em comparação com os doentes com o genótipo mais frequente (TT). O alelo C tem uma frequência de 18% na população europeia. Em doentes com polimorfismo SLCO1B1 existe o risco de uma maior exposição da simvastatina, podendo resultar num maior risco de rabdomiólise (ver secção 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos pré-clínicos com a combinação de dose fixa Cholib.

Fenofibrato

Os estudos de toxicidade aguda não revelaram qualquer informação relevante sobre a toxicidade do fenofibrato.

Num estudo, não clínico, oral de três meses realizado em espécies de ratos com ácido fenofíbrico, o metabolito ativo do fenofibrato, foram observados casos de toxicidade para a musculatura esquelética (especialmente os músculos ricos em miofibrilhas de tipo I, oxidativas lentas), bem como de degenerescência cardíaca, anemia e peso corporal diminuído com níveis de exposição ≥ 50 vezes a exposição humana em relação à toxicidade esquelética e > 15 vezes em relação à cardiomiotoxicidade.

Ocorreram erosões e úlceras reversíveis no tubo digestivo de cães tratados durante 3 meses com exposições 7 vezes aproximadamente a AUC clínica.

Os estudos de avaliação da mutagenicidade do fenofibrato foram negativos.

Foram encontrados tumores hepáticos em estudos de carcinogenicidade realizados em ratos e murganhos, atribuíveis à proliferação dos peroxissomas. Estas alterações são específicas dos roedores e não foram observadas noutras espécies com níveis de doses comparáveis. Este facto não tem relevância na terapêutica aplicada ao Homem.

Estudos em murganhos, ratos e coelhos não revelaram qualquer efeito teratogénico. Foram observados efeitos embriotóxicos para doses no limite da toxicidade materna. Com doses mais elevadas foi observado um aumento do período de gestação, bem como dificuldades durante o parto.

Não foram detetados efeitos sobre a fertilidade em estudos não clínicos de toxicidade reprodutiva realizados com fenofibrato. No entanto, foram observados casos de hipospermia reversível, bem como vacuolização testicular e imaturidade dos ovários num estudo de toxicidade de dose repetida com ácido fenofíbrico em cães jovens.

Sinvastatina

Segundo estudos convencionais em animais sobre farmacodinâmica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e carcinogenicidade, não existem outros riscos para o doente para além dos que se podem esperar com base no mecanismo farmacológico. Para as doses máximas toleradas tanto no rato como no coelho, a sinvastatina não originou malformações fetais e não apresentou efeitos sobre a fertilidade, função reprodutiva ou desenvolvimento neonatal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Butilhidroxianisol (E320)
Lactose mono-hidratada
Laurilsulfato de sódio
Amido, pré-gelificado (milho)
Docusato sódico
Sacarose
Ácido cítrico mono-hidratado (E330)
Hipromelose (E464)
Crospovidona (E1202)
Esterato de magnésio (E572)

Celulose microcristalina silificada (composta por celulose, microcristalina e sílica coloidal anidra)
Ácido ascórbico (E300)

Revestimento:

Álcool polivinílico, parcialmente hidrolisado (E1203)
Dióxido de titânio (E171)
Talco (E553b)
Lecitina de soja (E322)
Goma xântica (E415)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens “blister” Alu/Alu

Apresentações: 10, 30 e 90 comprimidos revestidos por película. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irlanda

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

Data da primeira autorização: 26 de agosto de 2013
Data da última renovação: 16 de maio de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- Relatórios periódicos de segurança (RPSs)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de seis meses após a concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista Eurd), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- Plano de gestão do risco (PGR)**

O titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil

benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cholib 145 mg/20 mg comprimidos revestidos por película
fenofibrato/sinvastatina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 145 mg de fenofibrato e 20 mg de sinvastatina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém: lactose, sacarose, lecitina de soja (E322), Amarelo-sol FCF (E110).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irlanda

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/866/001 10 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/866/002 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/866/005 90 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Cholib 145 mg/20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGENS “BLISTER”

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cholib 145 mg/20 mg comprimidos
fenofibrato/sinvastatina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Viatris

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cholib 145 mg/40 mg comprimidos revestidos por película
fenofibrato/sinvastatina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 145 mg de fenofibrato e 40 mg de sinvastatina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém: lactose, sacarose, lecitina de soja (E322)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irlanda

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/866/003 10 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/866/004 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/13/866/006 90 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Cholib 145 mg/40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGENS “BLISTER”

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cholib 145 mg/40 mg comprimidos
fenofibrato/sinvastatina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Viatris

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Cholib 145 mg/20 mg comprimidos revestidos por película

fenofibrato/sinvastatina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é Cholib e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Cholib
3. Como tomar Cholib
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Cholib
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Cholib e para que é utilizado

Cholib contém duas substâncias ativas diferentes: fenofibrato (pertence ao grupo denominado "fibratos") e sinvastatina (pertence ao grupo denominado "estatinas"). Ambas são utilizadas para reduzir os níveis de colesterol total, colesterol "mau" (C-LDL) e substâncias gordas, chamadas triglicéridos, no sangue. Além disso, ambas aumentam os níveis de colesterol "bom" (C-HDL).

O que devo saber sobre o colesterol e os triglicéridos?

O colesterol é uma das diversas gorduras presentes no seu sangue. O seu colesterol total é composto essencialmente por colesterol LDL e HDL.

O colesterol LDL é muitas vezes chamado "mau" colesterol porque se pode acumular nas paredes das suas artérias e formar uma placa. Com o passar do tempo, esta placa acumulada pode causar uma obstrução das suas artérias.

O colesterol HDL é muitas vezes chamado "bom" colesterol porque ajuda a impedir a acumulação do "mau" colesterol nas artérias e também porque protege contra as doenças do coração.

Os triglicéridos são uma outra gordura presente no seu sangue. Podem aumentar o risco de ocorrência de problemas no coração.

Na maior parte das pessoas, inicialmente não existem sinais de problemas com o colesterol ou os triglicéridos. O seu médico pode medir os seus lípidos por meio de uma simples análise ao sangue. Consulte regularmente o seu médico para saber o seu nível de lípidos.

Cholib é utilizado em adultos com elevado risco de problemas tais como ataque do coração e Acidente Vascular Cerebral (AVC) que apresentem níveis no sangue elevados de 2 tipos de gorduras (triglicéridos e colesterol LDL). É administrado para reduzir os triglicéridos e aumentar o colesterol bom (colesterol HDL) em doentes cujo colesterol mau (colesterol LDL) já esteja controlado apenas com sinvastatina numa dose de 20 mg.

Tem de continuar com uma dieta baixa em gorduras ou outras medidas (ex.: exercício, redução de peso) durante o tratamento com Cholib.

2. O que precisa de saber antes de tomar Cholib

Não tome Cholib:

- se tem alergia ao fenofibrato ou à simvastatina ou a qualquer outro componente de Cholib (indicados na secção 6)
- se tem alergia ao amendoim, óleo de amendoim, lecitina de soja ou substâncias relacionadas
- se, ao tomar outros medicamentos, teve uma reação alérgica ou lesões na pele devido à luz do sol ou à luz UV (estes medicamentos incluem outros fibratos e um medicamento anti-inflamatório denominado “cetoprofeno”)
- se tem problemas no fígado ou na vesícula biliar
- se tem pancreatite (pâncreas inflamado que provoca dor abdominal), que não seja causada por níveis elevados de gorduras no sangue
- se tem problemas de rins, moderados ou graves
- se tem antecedentes de problemas musculares em tratamentos para reduzir o nível de gorduras no sangue com uma das substâncias ativas deste medicamento ou com outras estatinas (como atorvastatina, pravastatina ou rosuvastatina) ou fibratos (como bezafibrato ou gemfibrozil)
- se já toma os seguintes medicamentos:
 - o danazol (hormona sintética utilizada para tratar a endometriose)
 - o ciclosporina (medicamento frequentemente utilizado em doentes com transplante de órgãos)
 - o itraconazol, cetoconazol, fluconazol ou posaconazol (medicamentos para infecções fúngicas)
 - o inibidores da protease do VIH como indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir (medicamentos utilizados para a infecção por VIH e SIDA)
 - o cobicistate (medicamento utilizado para a infecção por VIH)
 - o glecaprevir ou pibrentasvir (utilizados para tratar a infecção pelo vírus da hepatite C)
 - o eritromicina, claritromicina ou telitromicina (medicamentos para infecções bacterianas)
 - o nefazodona (medicamento para a depressão)
- se já está a ser tratado e vai continuar o tratamento com:
 - o um fibrato (ex.: gemfibrozil)
 - o uma estatina (medicamentos para reduzir os níveis de gorduras no sangue; ex.: simvastatina, atorvastatina)
- se tem menos de 18 anos de idade
- se está grávida ou a amamentar

Não tome Cholib se qualquer uma das condições acima se aplica a si. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Advertências e precauções:

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Cholib:

- se tem uma glândula tiroideia subativa (hipotirooidismo)
- se tem uma operação marcada. Pode ter de parar de tomar Cholib durante um curto período de tempo.
- se bebe grandes quantidades de álcool (mais de 21 unidades (210 ml) por semana de álcool puro)
- se tem dor torácica e sente falta de ar. Podem ser sintomas de um coágulo sanguíneo no pulmão (embolia pulmonar)
- se tem uma doença do pulmão grave

- se tem uma doença dos rins
- se você ou um familiar próximo tem um problema muscular hereditário
- se está a tomar ou tomou, nos últimos 7 dias, ou lhe foi administrado um medicamento chamado ácido fusídico (medicamento para infecções bacterianas)
- se está a tomar antivíricos para a hepatite C, tais como o elbasvir ou o grazoprevir (utilizados para tratar a infecção pelo vírus da hepatite C)
- se tem ou teve miastenia (uma doença que causa fraqueza muscular generalizada, incluindo, em alguns casos, os músculos utilizados durante a respiração) ou miastenia ocular (uma doença que causa fraqueza muscular ocular), uma vez que as estatinas podem, por vezes, agravar a doença ou levar à ocorrência de miastenia (ver secção 4).

Se qualquer uma das condições acima se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Cholib. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Informe igualmente o seu médico ou farmacêutico se sentir uma fraqueza muscular constante. Podem ser necessários testes ou medicamentos adicionais para diagnosticar e tratar este problema.

O seu médico deve fazer-lhe uma análise de sangue antes de começar a tomar Cholib. Esta análise permite verificar o funcionamento do seu fígado.

O seu médico também pode querer que faça análises de sangue para verificar o funcionamento do seu fígado depois de começar a tomar Cholib.

Enquanto estiver a tomar este medicamento, o seu médico irá monitorizá-lo de perto se tiver diabetes ou estiver em risco de desenvolver diabetes. É provável que esteja em risco de desenvolver diabetes se tiver níveis de açúcares e de gorduras elevados no sangue, excesso de peso e pressão arterial elevada.

O seu médico pode fazer-lhe uma análise de sangue para verificar os seus músculos, antes e depois de iniciar o tratamento.

Crianças e adolescentes

Cholib não deve ser administrado a crianças nem a adolescentes (idade inferior a 18 anos).

Outros medicamentos e Cholib:

É especialmente importante informar o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Também o deve fazer em relação a medicamentos obtidos sem receita médica, incluindo medicamentos à base de plantas.

Informe o seu médico ou farmacêutico caso esteja a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- o danazol (hormona sintética utilizada para tratar a endometriose)
- o ciclosporina (medicamento frequentemente utilizado em doentes com transplante de órgãos)
- o itraconazol, cetoconazol, fluconazol ou posaconazol (medicamentos para infecções fúngicas)
- o inibidores da protease do VIH como indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir (medicamentos utilizados para a infecção por VIH e SIDA)
- o cobicistate (medicamento utilizado para a infecção por VIH)
- o glecaprevir ou pibrentasvir (utilizados para tratar a infecção pelo vírus da hepatite C)
- o eritromicina, claritromicina ou telitromicina (medicamentos para infecções bacterianas)
- o nefazodona (medicamento para a depressão)
- o um fibrato (ex.: fenofibrato, gemfibrozil)
- o uma estatina (ex.: simvastatina, atorvastatina)

Não tome Cholib se qualquer uma das condições acima se aplica a si. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Informe, especialmente, o seu médico ou farmacêutico caso esteja a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos (tomar Cholib com qualquer um destes medicamentos pode aumentar o risco de problemas musculares):

- doses elevadas de niacina (ácido nicotínico), pelo menos 1 grama por dia, ou um tratamento à base de niacina (medicamento para reduzir os níveis de gorduras no sangue)
- colquicina (medicamento utilizado para o tratamento dagota)

Não tome ácido fusídico (medicamento para infeções bacterianas) durante a utilização deste medicamento.

Tal como com os medicamentos acima indicados, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- anticoagulantes como varfarina, fluindiona, femprocumona ou acenocumarol (medicamentos para prevenir coágulos sanguíneos)
- pioglitazona (classe de medicamentos especial para tratar diabetes)
- rifampicina (medicamento utilizado para o tratamento da tuberculose)
- elbasvir ou grazoprevir (utilizados para tratar a infecção pelo vírus da hepatite C)

Se qualquer uma das condições acima se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Cholib. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Cholib com alimentos e bebidas

O sumo de toranja contém um ou mais componentes que alteram a forma como o organismo utiliza Cholib. Não consuma sumo de toranja com Cholib dado que pode aumentar o risco de problemas musculares.

Gravidez e amamentação

- Não tome Cholib se está grávida, a tentar engravidar ou se pensa estar grávida. Se ficar grávida enquanto tomar Cholib, pare imediatamente de tomá-lo e contacte o seu médico.
- Não tome Cholib se está a amamentar ou planeia amamentar o seu bebé, porque não se sabe se o medicamento passa para o leite materno.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas:

Não se espera que Cholib afete a sua capacidade de conduzir veículos ou de utilizar ferramentas ou máquinas. No entanto, deve ter-se em conta que algumas pessoas ficam com tonturas depois de tomar Cholib.

Informações importantes sobre alguns dos componentes de Cholib

Cholib contém açúcares denominados lactose e sacarose. Se o seu médico lhe disse que tem intolerância a alguns açúcares, informe o médico antes de tomar este medicamento.

Cholib contém lecitina de soja. Se tem alergia a amendoim, soja ou óleo de amendoim, não utilize Cholib.

Cholib contém Amarelo-sol FCF (E110) que pode causar reações alérgicas.

3. Como tomar Cholib

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico irá determinar a dose adequada para si, consoante o seu estado, o tratamento em curso e os seus riscos pessoais.

A dose habitual é um comprimido por dia.

Pode tomar Cholib com ou sem alimentos.

Engula o comprimido com um copo de água.

Não esmague nem mastigue o comprimido.

Deve continuar com uma dieta baixa em gorduras ou outras medidas (ex.: exercício, redução de peso) enquanto tomar Cholib.

Se tomar mais Cholib do que deveria

Se tiver tomado mais Cholib do que deveria ou se outra pessoa tiver tomado o seu medicamento, informe o seu médico ou farmacêutico ou contacte o hospital mais próximo.

Caso se tenha esquecido de tomar Cholib

Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar. Tome o próximo comprimido à hora habitual no dia seguinte. Se estiver preocupado, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, Cholib pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

- Dor muscular, sensibilidade muscular ou fraqueza inexplicada pode ser sinal de destruição muscular. Se tiver estes sintomas, contacte de imediato o seu médico. Deve fazê-lo porque, em raras ocasiões, houve casos de problemas musculares graves, incluindo o colapso muscular resultando em lesões dos rins; muito raramente, ocorreram mortes. Comparando com um fibrato ou uma estatina em monoterapia, o risco de destruição muscular aumenta se tomar estes 2 medicamentos simultaneamente, como é o caso de Cholib. O risco é mais elevado em doentes do sexo feminino ou em doentes com 65 anos de idade ou mais.

Alguns doentes sofreram os seguintes efeitos indesejáveis graves ao tomar fenofibrato ou simvastatina (substâncias ativas de Cholib):

- reações de hipersensibilidade (alérgicas), incluindo: inchaço da face, língua e garganta que pode causar dificuldade em respirar (angiedema) (raros)
- uma reação alérgica grave que pode causar dificuldade em respirar ou tonturas (anafilaxia) (muito raros)
- reação de hipersensibilidade a Cholib com sintomas como: dor ou inflamação das articulações, inflamação dos vasos sanguíneos, nódoa negra fora do vulgar, erupções na pele e inchaço, urticária, sensibilidade da pele ao sol, febre, afrontamento, dificuldade em respirar e sensação de indisposição, síndrome do tipo Lupus (incluindo erupção na pele, problemas nas articulações e efeitos sobre os leucócitos)

- cãibras ou músculos doridos, hipersensíveis ou fracos, rutura muscular - estes podem ser sinais de inflamação ou destruição muscular, o que pode provocar lesões nos rins ou até mesmo a morte
- dor no estômago - pode ser um sinal de que tem o pâncreas inflamado (pancreatite)
- dor no peito e falta de ar - podem ser sinais de um coágulo sanguíneo no pulmão (embolia pulmonar)
- dor, rubor ou inchaço das pernas - podem ser sinais de um coágulo sanguíneo na perna (trombose de veia profunda)
- amarelecimento da pele e do branco dos olhos (icterícia) ou um aumento das enzimas do fígado - podem ser sinais de um fígado inflamado (hepatite e insuficiência hepática)
- hipersensibilidade cutânea à luz solar e lâmpadas de bronzeamento.
- erupção cutânea que pode ocorrer na pele ou feridas na boca (erupções liquenoides medicamentosas)

Se ocorrer qualquer um dos efeitos indesejáveis graves acima, pare de tomar Cholib e informe o seu médico de imediato ou dirija-se às urgências do hospital mais próximo - pode precisar de um tratamento médico urgente.

Alguns doentes sofreram os seguintes efeitos indesejáveis ao tomar Cholib, fenofibrato ou simvastatina:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- aumento do nível de “creatinina” (substância excretada pelos rins) no sangue
- aumento dos níveis de “homocisteína” (geralmente, este aminoácido no sangue está relacionado com um maior risco de doença cardíaca coronária, AVC e vasculopatia periférica, embora não se tenha estabelecido uma ligação causal) no sangue

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- aumento do número de plaquetas sanguíneas
- aumentos nas análises de sangue da função do fígado (transaminases)
- perturbações digestivas (dor no estômago, náuseas, vômitos, diarreia e flatulência)
- infecção das vias respiratórias superiores

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- problemas musculares
- cálculos biliares
- erupções cutâneas, comichão, manchas vermelhas na pele
- cefaleia
- dificuldades sexuais

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- número baixo de glóbulos vermelhos (anemia)
- adormecimento ou fraqueza dos braços e das pernas
- confusão mental
- sensação de tontura
- sensação de fadiga (astenia)
- aumento da “ureia” (produzida pelos rins) indicado nas análises
- aumento da “gamaglutamiltransferase” (produzida pelo fígado) indicado nas análises
- aumento da “fosfatase alcalina” (produzida pelo sistema biliar) indicado nas análises
- aumento da “creatinafosfoquinase” (produzida pelo músculo) indicado nas análises

- redução da hemoglobina (que transporta o oxigénio no sangue) e dos glóbulos brancos indicado nas análises
- problemas em dormir
- memória enfraquecida ou perda de memória
- perda de cabelo
- prisão de ventre
- problemas na digestão
- visão turva e perda de visão

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

- ginecomastia (aumento mamário em homens)

Os seguintes efeitos indesejáveis também foram relatados, mas não é possível avaliar a frequência com base nas informações disponíveis (frequência desconhecida):

- erupção cutânea alérgica grave com bolhas
- complicações de cálculos biliares como cólicas devido a cálculos dos canais biliares, infecção dos canais biliares ou da vesícula biliar
- diabetes mellitus
- disfunção erétil
- sensação de depressão
- alterações do sono incluindo pesadelos
- doença dos pulmões específica com dificuldades em respirar (denominada doença pulmonar intersticial)
- fraqueza muscular constante
- aumento dos níveis de “hemoglobina glicosilada” e de glicemia (marcadores para o controlo da glicemia na diabetes mellitus) indicado nas análises
- miastenia grave (uma doença que causa fraqueza muscular generalizada, incluindo, em alguns casos, os músculos utilizados durante a respiração). Miastenia ocular (uma doença que causa fraqueza muscular ocular). Fale com o seu médico se sentir fraqueza nos braços ou pernas que piora após períodos de atividade, visão dupla ou pálpebras descaídas, dificuldade em engolir ou falta de ar.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Cholib

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Cholib após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no "blister" após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Cholib

As substâncias ativas são o fenofibrato e a simvastatina. Cada comprimido contém 145 mg de fenofibrato e 20 mg de simvastatina.

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido:

Butil-hidroxianisol (E320), lactose mono-hidratada, lauril sulfato de sódio, amido, pré-gelificado (milho), docusato sódico, sacarose, ácido cítrico mono-hidratado (E330), hipromelose (E464), crosppovidona (E1202), estearato de magnésio (E572), celulose microcristalina silificada (composta por celulose, microcristalina e sílica coloidal anidra), ácido ascórbico (E300).

Revestimento:

Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado (E1203), dióxido de titânio (E171), talco (E553b), lecitina de soja (E322), goma xântica (E415), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), Amarelo-sol FCF (E110).

Qual o aspeto de Cholib e conteúdo da embalagem

Comprimido revestido por película oval, biconvexo, castanho-claro com contornos biselados e 145/20 gravado num dos lados. O comprimido tem as dimensões aproximadas de 19,3 × 9,3 mm de diâmetro e pesa cerca de 734 mg.

Os comprimidos são fornecidos em embalagens de cartão com "blister" que contêm 10, 30 ou 90 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irlanda.

Fabricante:

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

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado.

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

Danmark

Viatris ApS
Tlf. +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatris OÜ
Tel: + 372 6363052

Ελλάδα

Viatris Hellas Ltd
Τηλ.: +30 2100 100 002

España

Viatris Pharmaceuticals, S.L.
+34 900 102 712

France

Viatris Santé
Tél: + 33 (0)1 40 80 15 55

Hrvatska

Viatris Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 23 50 599

Italia

Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 61246921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatris SIA
Tel: + 371 67 605 580

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 52 051 288

Luxembourg/Luxemburg

Viatris
Tel/Tél: + 32 2 658 6100

Magyarország

Viatris Healthcare Kft
Tel: +36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel: +356 21 22 01 74

Nederland

Viatris Healthcare B.V.
Tel: +31 (0)20 426 33 00

Polska

Viatris Healthcare Sp. z o.o.
Tel: +48 22 546 64 00

Portugal

Viatris Healthcare, Lda.
Tel : +351 214 127 200

România

BGP Products S.R.L.
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatris d.o.o.
Tel: + 386 (0)123 63 180

Slovenská republika

Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatris AB
Tel: +46 8 630 19 00

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Cholib 145 mg/40 mg comprimidos revestidos por película

fenofibrato/sinvastatina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é Cholib e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Cholib
3. Como tomar Cholib
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Cholib
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Cholib e para que é utilizado

Cholib contém duas substâncias ativas diferentes: fenofibrato (pertence ao grupo denominado "fibratos") e sinvastatina (pertence ao grupo denominado "estatinas"). Ambas são utilizadas para reduzir os níveis de colesterol total, colesterol "mau" (C-LDL) e substâncias gordas, chamadas triglicéridos, no sangue. Além disso, ambas aumentam os níveis de colesterol "bom" (C-HDL).

O que devo saber sobre o colesterol e os triglicéridos?

O colesterol é uma das diversas gorduras presentes no seu sangue. O seu colesterol total é composto essencialmente por colesterol LDL e HDL.

O colesterol LDL é muitas vezes chamado "mau" colesterol porque se pode acumular nas paredes das suas artérias e formar uma placa. Com o passar do tempo, esta placa acumulada pode causar uma obstrução das suas artérias.

O colesterol HDL é muitas vezes chamado "bom" colesterol porque ajuda a impedir a acumulação do "mau" colesterol nas artérias e também porque protege contra as doenças do coração.

Os triglicéridos são uma outra gordura presente no seu sangue. Podem aumentar o risco de ocorrência de problemas no coração.

Na maior parte das pessoas, inicialmente não existem sinais de problemas com o colesterol ou os triglicéridos. O seu médico pode medir os seus lípidos por meio de uma simples análise ao sangue. Consulte regularmente o seu médico para saber o seu nível de lípidos.

Cholib é utilizado em adultos com elevado risco de problemas tais como ataque do coração e Acidente Vascular Cerebral (AVC) que apresentem níveis no sangue elevados de 2 tipos de gorduras (triglicéridos e colesterol LDL). É administrado para reduzir os triglicéridos e aumentar o colesterol bom (colesterol HDL) em doentes cujo colesterol mau (colesterol LDL) já esteja controlado apenas com sinvastatina numa dose de 40 mg.

Tem de continuar com uma dieta baixa em gorduras ou outras medidas (ex.: exercício, redução de peso) durante o tratamento com Cholib.

2. O que precisa de saber antes de tomar Cholib

Não tome Cholib:

- se tem alergia ao fenofibrato ou à simvastatina ou a qualquer outro componente de Cholib (indicados na secção 6)
- se tem alergia ao amendoim, óleo de amendoim, lecitina de soja ou substâncias relacionadas
- se, ao tomar outros medicamentos, teve uma reação alérgica ou lesões na pele devido à luz do sol ou à luz UV (estes medicamentos incluem outros fibratos e um medicamento anti-inflamatório denominado “cetoprofeno”)
- se tem problemas no fígado ou na vesícula biliar
- se tem pancreatite (pâncreas inflamado que provoca dor abdominal), que não seja causada por níveis elevados de gorduras no sangue
- se tem problemas de rins, moderados ou graves
- se tem antecedentes de problemas musculares em tratamentos para reduzir o nível de gorduras no sangue com uma das substâncias ativas deste medicamento ou com outras estatinas (como atorvastatina, pravastatina ou rosuvastatina) ou fibratos (como bezafibrato ou gemfibrozil)
- se já toma os seguintes medicamentos:
 - o danazol (hormona sintética utilizada para tratar a endometriose)
 - o ciclosporina (medicamento frequentemente utilizado em doentes com transplante de órgãos)
 - o itraconazol, cetoconazol, fluconazol ou posaconazol (medicamentos para infecções fúngicas)
 - o inibidores da protease do VIH como indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir (medicamentos utilizados para a infecção por VIH e SIDA)
 - o cobicistate (medicamento utilizado para a infecção por VIH)
 - o eritromicina, claritromicina ou telitromicina (medicamentos para infecções bacterianas)
 - o nefazodona (medicamento para a depressão)
 - o amiodarona (medicamento para a frequência cardíaca irregular) ou verapamil (medicamento para pressão arterial elevada, dor torácica associada a cardiopatia ou outras doenças do coração)
 - o antivíricos para a hepatite C, tais como o elbasvir, o grazoprevir, o glecaprevir ou o pibrentasvir (utilizados para tratar a infecção pelo vírus da hepatite C)
- se já está a ser tratado e vai continuar o tratamento com:
 - o um fibrato (ex.: gemfibrozil)
 - o uma estatina (medicamentos para reduzir os níveis de gorduras no sangue; ex.: simvastatina, atorvastatina)
- se tem menos de 18 anos de idade
- se está grávida ou a amamentar

Não tome Cholib se qualquer uma das condições acima se aplica a si. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Advertências e precauções:

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Cholib:

- se tem uma glândula tiroideia subativa (hipotiroidismo)
- se tem uma operação marcada. Pode ter de parar de tomar Cholib durante um curto período de tempo.
- se bebe grandes quantidades de álcool (mais de 21 unidades (210 ml) por semana de álcool puro)

- se tem dor torácica e sente falta de ar. Podem ser sintomas de um coágulo sanguíneo no pulmão (embolia pulmonar)
- se tem uma doença do pulmão grave
- se tem uma doença dos rins
- se você ou um familiar próximo tem um problema muscular hereditário
- se está a tomar ou tomou, nos últimos 7 dias, ou lhe foi administrado um medicamento chamado ácido fusídico (medicamento para infecções bacterianas)
- se está a tomar antivíricos para a hepatite C, tais como o elbasvir ou o grazoprevir (utilizados para tratar a infecção pelo vírus da hepatite C)
- se tem ou teve miastenia (uma doença que causa fraqueza muscular generalizada, incluindo, em alguns casos, os músculos utilizados durante a respiração) ou miastenia ocular (uma doença que causa fraqueza muscular ocular), uma vez que as estatinas podem, por vezes, agravar a doença ou levar à ocorrência de miastenia (ver secção 4).

Se qualquer uma das condições acima se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Cholib. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Informe igualmente o seu médico ou farmacêutico se sentir uma fraqueza muscular constante. Podem ser necessários testes ou medicamentos adicionais para diagnosticar e tratar este problema.

O seu médico deve fazer-lhe uma análise de sangue antes de começar a tomar Cholib. Esta análise permite verificar o funcionamento do seu fígado.

O seu médico também pode querer que faça análises de sangue para verificar o funcionamento do seu fígado depois de começar a tomar Cholib.

Enquanto estiver a tomar este medicamento, o seu médico irá monitorizá-lo de perto se tiver diabetes ou estiver em risco de desenvolver diabetes. É provável que esteja em risco de desenvolver diabetes se tiver níveis de açúcares e de gorduras elevados no sangue, excesso de peso e pressão arterial elevada.

O seu médico pode fazer-lhe uma análise de sangue para verificar os seus músculos, antes e depois de iniciar o tratamento.

Crianças e adolescentes

Cholib não deve ser administrado a crianças nem a adolescentes (idade inferior a 18 anos).

Outros medicamentos e Cholib:

É especialmente importante informar o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Também o deve fazer em relação a medicamentos obtidos sem receita médica, incluindo medicamentos à base de plantas.

Informe o seu médico ou farmacêutico caso esteja a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- o danazol (hormona sintética utilizada para tratar a endometriose)
- o ciclosporina (medicamento frequentemente utilizado em doentes com transplante de órgãos)
- o itraconazol, cetoconazol, fluconazol ou posaconazol (medicamentos para infecções fúngicas)
- o inibidores da protease do VIH como indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir (medicamentos utilizados para a infecção por VIH e SIDA)
- o cobicistate (medicamento utilizado para a infecção por VIH)
- o elbasvir, grazoprevir, glecaprevir ou pibrentasvir (utilizados para tratar a infecção pelo vírus da hepatite C)
- o eritromicina, claritromicina ou telitromicina (medicamentos para infecções bacterianas)
- o nefazodona (medicamento para a depressão)

- o amiodarona (medicamento para uma frequência cardíaca irregular) ou verapamil (medicamento para pressão arterial elevada, dor torácica associada a cardiopatia ou outras doenças do coração)
- o um fibrato (ex.: fenofibrato, gemfibrozil)
- o uma estatina (ex.: simvastatina, atorvastatina)

Não tome Cholib se qualquer uma das condições acima se aplica a si. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Informe, especialmente, o seu médico ou farmacêutico caso esteja a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos (tomar Cholib com qualquer um destes medicamentos pode aumentar o risco de problemas musculares):

- doses elevadas de niacina (ácido nicotínico), pelo menos 1 grama por dia, ou um tratamento à base de niacina (medicamento para reduzir os níveis de gorduras no sangue)
- colquicina (medicamento utilizado para o tratamento da gota)

Não tome ácido fusídico (medicamento para infecções bacterianas) durante a utilização deste medicamento.

Tal como com os medicamentos acima indicados, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- anticoagulantes como varfarina, fluindiona, femprocumona ou acenocumarol (medicamentos para prevenir coágulos sanguíneos)
- pioglitazona (classe de medicamentos especial para tratar diabetes)
- rifampicina (medicamento utilizado para o tratamento da tuberculose)

Se qualquer uma das condições acima se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Cholib. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Cholib com alimentos e bebidas

O sumo de toranja contém um ou mais componentes que alteram a forma como o organismo utiliza Cholib. Não consuma sumo de toranja com Cholib dado que pode aumentar o risco de problemas musculares.

Gravidez e amamentação

- Não tome Cholib se está grávida, a tentar engravidar ou se pensa estar grávida. Se ficar grávida enquanto tomar Cholib, pare imediatamente de tomá-lo e contacte o seu médico.
- Não tome Cholib se está a amamentar ou planeia amamentar o seu bebé, porque não se sabe se o medicamento passa para o leite materno.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas:

Não se espera que Cholib afete a sua capacidade de conduzir veículos ou de utilizar ferramentas ou máquinas. No entanto, deve ter-se em conta que algumas pessoas ficam com tonturas depois de tomar Cholib.

Informações importantes sobre alguns dos componentes de Cholib

Cholib contém açúcares denominados lactose e sacarose. Se o seu médico lhe disse que tem intolerância a alguns açúcares, informe o médico antes de tomar este medicamento.

Cholib contém lecitina de soja. Se tem alergia a amendoim, soja ou óleo de amendoim, não utilize Cholib.

3. Como tomar Cholib

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico irá determinar a dose adequada para si, consoante o seu estado, o tratamento em curso e os seus riscos pessoais.

A dose habitual é um comprimido por dia.

Pode tomar Cholib com ou sem alimentos.

Engula o comprimido com um copo de água.

Não esmague nem mastigue o comprimido.

Deve continuar com uma dieta baixa em gorduras ou outras medidas (ex.: exercício, redução de peso) enquanto tomar Cholib.

Se tomar mais Cholib do que deveria

Se tiver tomado mais Cholib do que deveria ou se outra pessoa tiver tomado o seu medicamento, informe o seu médico ou farmacêutico ou contacte o hospital mais próximo.

Caso se tenha esquecido de tomar Cholib

Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar. Tome o próximo comprimido à hora habitual no dia seguinte. Se estiver preocupado, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, Cholib pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

- Dor muscular, sensibilidade muscular ou fraqueza inexplicada pode ser sinal de destruição muscular. Se tiver estes sintomas, contacte de imediato o seu médico. Deve fazê-lo porque, em raras ocasiões, houve casos de problemas musculares graves, incluindo o colapso muscular resultando em lesões dos rins; muito raramente, ocorreram mortes. Comparando com um fibrato ou uma estatina em monoterapia, o risco de destruição muscular aumenta se tomar estes 2 medicamentos simultaneamente, como é o caso de Cholib. O risco é mais elevado em doentes do sexo feminino ou em doentes com 65 anos de idade ou mais.

Alguns doentes sofreram os seguintes efeitos indesejáveis graves ao tomar fenofibrato ou simvastatina (substâncias ativas de Cholib):

- reações de hipersensibilidade (alérgicas), incluindo: inchaço da face, língua e garganta que pode causar dificuldade em respirar (angiedema) (raros)
- uma reação alérgica grave que pode causar dificuldade em respirar ou tonturas (anafilaxia) (muito raros)
- reação de hipersensibilidade a Cholib com sintomas como: dor ou inflamação das articulações, inflamação dos vasos sanguíneos, nódoa negra fora do vulgar, erupções na pele e inchaço, urticária, sensibilidade da pele ao sol, febre, afrontamento, dificuldade em respirar e sensação de

- indisposição, síndrome do tipo Lupus (incluindo erupção na pele, problemas nas articulações e efeitos sobre os leucócitos)
- cãibras ou músculos doridos, hipersensíveis ou fracos, rutura muscular - estes podem ser sinais de inflamação ou destruição muscular, o que pode provocar lesões nos rins ou até mesmo a morte
- dor no estômago - pode ser um sinal de que tem o pâncreas inflamado (pancreatite)
- dor no peito e falta de ar - podem ser sinais de um coágulo sanguíneo no pulmão (embolia pulmonar)
- dor, rubor ou inchaço das pernas - podem ser sinais de um coágulo sanguíneo na perna (trombose de veia profunda)
- amarelecimento da pele e do branco dos olhos (icterícia) ou um aumento das enzimas do fígado - podem ser sinais de um fígado inflamado (hepatite e insuficiência hepática)
- hipersensibilidade cutânea à luz solar e lâmpadas de bronzeamento.
- erupção cutânea que pode ocorrer na pele ou feridas na boca (erupções liquenoides medicamentosas)

Se ocorrer qualquer um dos efeitos indesejáveis graves acima, pare de tomar Cholib e informe o seu médico de imediato ou dirija-se às urgências do hospital mais próximo - pode precisar de um tratamento médico urgente.

Alguns doentes sofreram os seguintes efeitos indesejáveis ao tomar Cholib, fenofibrato ou simvastatina:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- aumento do nível de “creatinina” (substância excretada pelos rins) no sangue
- aumento dos níveis de “homocisteína” (geralmente, este aminoácido no sangue está relacionado com um maior risco de doença cardíaca coronária, AVC e vasculopatia periférica, embora não se tenha estabelecido uma ligação causal) no sangue

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- aumento do número de plaquetas sanguíneas
- aumentos nas análises de sangue da função do fígado (transaminases)
- perturbações digestivas (dor no estômago, náuseas, vômitos, diarreia e flatulência)
- infeção das vias respiratórias superiores

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- problemas musculares
- cálculos biliares
- erupções cutâneas, comichão, manchas vermelhas na pele
- cefaleia
- dificuldades sexuais

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- número baixo de glóbulos vermelhos (anemia)
- adormecimento ou fraqueza dos braços e das pernas
- confusão mental
- sensação de tontura
- sensação de fadiga (astenia)
- aumento da “ureia” (produzida pelos rins) indicado nas análises
- aumento da “gamaglutamiltransferase” (produzida pelo fígado) indicado nas análises
- aumento da “fosfatase alcalina” (produzida pelo sistema biliar) indicado nas análises

- aumento da “creatinafosfoquinase” (produzida pelo músculo) indicado nas análises
- redução da hemoglobina (que transporta o oxigénio no sangue) e dos glóbulos brancos indicado nas análises
- problemas em dormir
- memória enfraquecida ou perda de memória
- perda de cabelo
- prisão de ventre
- problemas na digestão
- visão turva e perda de visão

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

- ginecomastia (aumento mamário em homens)

Os seguintes efeitos indesejáveis também foram relatados, mas não é possível avaliar a frequência com base nas informações disponíveis (frequência desconhecida):

- erupção cutânea alérgica grave com bolhas
- complicações de cálculos biliares como cólicas devido a cálculos dos canais biliares, infecção dos canais biliares ou da vesícula biliar
- diabetes mellitus
- disfunção erétil
- sensação de depressão
- alterações do sono incluindo pesadelos
- doença dos pulmões específica com dificuldades em respirar (denominada doença pulmonar intersticial)
- fraqueza muscular constante
- aumento dos níveis de “hemoglobina glicosilada” e de glicemia (marcadores para o controlo da glicemia na diabetes mellitus) indicado nas análises
- miastenia grave (uma doença que causa fraqueza muscular generalizada, incluindo, em alguns casos, os músculos utilizados durante a respiração). Miastenia ocular (uma doença que causa fraqueza muscular ocular). Fale com o seu médico se sentir fraqueza nos braços ou pernas que piora após períodos de atividade, visão dupla ou pálpebras descaídas, dificuldade em engolir ou falta de ar.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Cholib

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Cholib após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no "blister" após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Cholib

As substâncias ativas são o fenofibrato e a simvastatina. Cada comprimido contém 145 mg de fenofibrato e 40 mg de simvastatina.

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido:

Butil-hidroxianisol (E320), lactose mono-hidratada, lauril sulfato de sódio, amido, pré-gelificado (milho), docusato sódico, sacarose, ácido cítrico mono-hidratado (E330), hipromelose (E464), crosppovidona (E1202), estearato de magnésio (E572), celulose microcristalina silificada (composta por celulose, microcristalina e sílica coloidal anidra), ácido ascórbico (E300).

Revestimento:

Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado (E1203), dióxido de titânio (E171), talco (E553b), lecitina de soja (E322), goma xântica (E415), óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspeto de Cholib e conteúdo da embalagem

Comprimido revestido por película oval, biconvexo, vermelho tijolo com contornos biselados e 145/40 gravado num dos lados. O comprimido tem as dimensões aproximadas de 19,3 × 9,3 mm de diâmetro e pesa cerca de 840 mg.

Os comprimidos são fornecidos em embalagens de cartão com "blister" que contêm 10, 30 ou 90 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irlanda.

Fabricante:

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

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado.

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.

Italia
Viatris Italia S.r.l.

Polska
Viatris Healthcare Sp. z o.o.

Tel: +420 222 004 400

Tel: + 39 (0) 2 61246921

Tel: +48 22 546 64 00

Danmark

Viatris ApS

Tlf. +45 28 11 69 32

Kύπρος

CPO Pharmaceuticals Ltd

Tηλ: +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

Espana

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 23 50 599

Nederland

Viatris Healthcare B.V.

Tel: +31 (0)20 426 33 00

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.