

## FICHA TÉCNICA

### Simitri®

145 mg + 20 mg

145 mg + 40 mg

Fenofibrato + Simvastatina

**Tableta Recubierta**

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SIMITRI® 145 mg + 20 mg Tableta Recubierta

SIMITRI® 145 mg + 40 mg Tableta Recubierta

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición de SIMITRI® 145 mg + 20 mg Tableta Recubierta

Cada tableta recubierta contiene: Fenofibrato 145 mg, Simvastatina 20 mg. Excipientes c.s.p.

Para consultar la lista de excipientes, ver sección 6.1.

Composición de SIMITRI® 145 mg + 40 mg Tableta Recubierta

Cada tableta recubierta contiene: Fenofibrato 145 mg, Simvastatina 40 mg. Excipientes c.s.p.

Para consultar la lista de excipientes, ver sección 6.1.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Tableta Recubierta

#### 4. DATOS CLÍNICOS

##### 4.1. Indicaciones terapéuticas

SIMITRI® está indicado como complemento de una dieta equilibrada y ejercicio físico en pacientes adultos con alto riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y que presenten dislipidemia mixta para reducir los triglicéridos y aumentar los niveles de colesterol HDL cuando los niveles de colesterol LDL están adecuadamente controlados con la correspondiente dosis de simvastatina en monoterapia.

##### 4.2. Posología y forma de administración

Las causas secundarias de hiperlipidemia, como la diabetes mellitus de tipo 2 no controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemia, enfermedad hepática obstructiva, tratamiento farmacológico (con estrógenos orales, por ejemplo) y alcoholismo, deben tratarse adecuadamente antes de considerar el tratamiento con SIMITRI®. Los pacientes también deben seguir una dieta estándar destinada a reducir los niveles de colesterol y triglicéridos. Esta dieta debe continuarse durante el tratamiento.

##### *Posología y forma de administración*

La dosis recomendada es de una tableta al día. Debe evitarse el jugo de toronja (ver "Interacciones").

La respuesta al tratamiento debe controlarse mediante la determinación de los valores séricos de lípidos [colesterol total (CT), colesterol LDL (C LDL) y triglicéridos (TG)].

##### *Instrucciones específicas de dosificación*

##### *Pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años)*

No es necesario realizar un ajuste de la dosis. SIMITRI® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal combinada con una tasa de filtración glomerular estimada inferior a 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (ver "Contraindicaciones").

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

SIMITRI® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave con una tasa de

filtración glomerular inferior a 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (ver "Contraindicaciones"). SIMITRI<sup>®</sup> debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve con una tasa de filtración glomerular estimada de 60 a 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

SIMITRI<sup>®</sup> no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que está contraindicado en esta población (ver "Contraindicaciones").

#### *Población pediátrica*

SIMITRI<sup>®</sup> está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años (ver "Contraindicaciones").

#### *Tratamiento concomitante*

No debe superarse la dosis diaria de 20 mg de simvastatina en pacientes que reciben productos que contienen elbasvir o grazoprevir (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" e "Interacciones").

#### Forma de administración

Vía de administración: Oral

Cada tableta debe tragarse entera con un vaso de agua. Las tabletas no se deben triturar ni masticar. Pueden ingerirse con o sin alimentos (ver "Farmacocinética").

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos, maní, soya o a cualquiera de los excipientes listados (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").
- Fotoalergia conocida o reacción fototóxica durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno. Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes sin explicación de los niveles séricos de transaminasas. Enfermedad conocida de la vesícula biliar.
- Pancreatitis crónica o aguda a excepción de pancreatitis aguda debida a hipertrigliceridemia grave.
- Insuficiencia renal de moderada a grave (tasa de filtración glomerular estimada < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).
- Uso concomitante de fibratos, estatinas, danazol, ciclosporina o inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (ver "Interacciones").
- Administración concomitante de glecaprevir/pibrentasvir.  
Administración concomitante de elbasvir, grazoprevir y Fenofibrato + Simvastatina 145 mg/40 mg (ver "Interacciones").
- Población pediátrica (menores de 18 años).
- Embarazo y lactancia (ver "Embarazo y lactancia").
- Antecedentes personales de miopatía y/o rabdomiólisis con estatinas y/o fibratos o elevación confirmada de creatin-fosfoquinasa 5 veces mayor que el límite superior de la normalidad (LSN) durante el tratamiento previo con estatinas (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Fenofibrato + Simvastatina 145/20 mg contiene el colorante azoico amarillo ocaso S (E110). Fenofibrato + Simvastatina

debe utilizarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad a los colorantes azoicos, ácido acetilsalicílico u otros inhibidores de las prostaglandinas.

Dado que este medicamento contiene lactosa, no debe administrarse a pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa/galactosa.

Dado que este medicamento contiene sacarosa, no debe administrarse a pacientes con intolerancia hereditaria a fructosa, malabsorción de glucosa/galactosa o deficiencia de sacarasa isomaltasa.

#### **Miopatía y rabdomiólisis**

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

naturaleza del fibrato.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), incluido SIMITRI<sup>®</sup>, no deben administrarse concomitantemente con preparados sistémicos de ácido fusídico.

Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluidas varias muertes) en pacientes que reciben preparados sistémicos de ácido fusídico concomitantemente con estatinas (ver "Interacciones").

El tratamiento con Fenofibrato + Simvastatina debe interrumpirse durante la terapia sistémica esencial con ácido fusídico. Se debe indicar a los pacientes que acudan inmediatamente al médico si notan cualquier síntoma de debilidad muscular, dolor o dolor a la palpación.

El tratamiento con estatinas puede reanudarse 7 días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales que requieran un tratamiento sistémico prolongado con ácido fusídico, la administración concomitante de Fenofibrato + Simvastatina y ácido fusídico sólo podrá considerarse tras una evaluación individual del caso y bajo estrecha supervisión médica.

### **Deterioro de la función de las proteínas de transporte**

La función reducida de las proteínas de transporte hepáticas OATP puede aumentar la exposición sistémica de simvastatina, incrementando así el riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

La función reducida se puede producir como consecuencia de la inhibición ocasionada por medicamentos que interactúen (por ejemplo, ciclosporina). Esto también puede ocurrir en pacientes que sean portadores del genotipo SLCO1B1 c.521T>C.

Los pacientes que sean portadores del genotipo SLCO1B1 (c.521T>C) que codifica para una proteína OATP1B1 menos activa tienen una mayor exposición sistémica a simvastatina y un mayor riesgo de miopatía. El riesgo de miopatía asociado a una dosis alta de simvastatina (80 mg) es de aproximadamente del 1% en general, sin realizar pruebas genéticas. Según los resultados del ensayo SEARCH, los portadores alelo C homocigótico (también llamado CC) tratados con 80 mg presentan un 15% de riesgo de miopatía en un plazo de un año, mientras que el riesgo en los portadores del alelo C heterocigótico (CT) es del 1.5%. El riesgo correspondiente a pacientes que tienen el genotipo más común (TT) (Ver "Farmacocinética").

### **Miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM)**

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM), una miopatía autoinmune asociada al uso de estatinas. La MNIM se caracteriza por: debilidad muscular proximal y elevación de la creatina cinasa sérica, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas; anticuerpos anti HMG-CoA reductasa positivos; biopsia muscular que muestra una miopatía necrotizante; y mejora con agentes inmunosupresores.

Pueden ser necesarias pruebas neuromusculares y serológicas adicionales. También puede ser necesario el tratamiento con agentes inmunosupresores. Considere cuidadosamente el riesgo de MNIM antes de iniciar el tratamiento con otra estatina. Si se inicia el tratamiento con otra estatina, se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de MNIM.

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

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

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta significativamente el uso simultáneo de simvastatina con inhibidores potentes del CYP 3A4 (ver "Interacciones").

Simvastatina es un sustrato del transportador de flujo de salida de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración concomitante de medicamentos que inhiben la BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) puede provocar un aumento de los niveles plasmáticos de simvastatina y a un mayor riesgo de miopatía. Por lo tanto, debe plantearse la posibilidad de ajustar la dosis de simvastatina en función de la dosis prescrita. No se ha estudiado la coadministración de elbasvir y grazoprevir con simvastatina; no obstante, la dosis de simvastatina no debe exceder los 20 mg diarios en pacientes a los

que se administran medicamentos concomitantes con otros que contengan elbasvir o grazoprevir (ver "Interacciones").

Fenofibrato+Simvastatinano debe administrarse concomitantemente con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluidas varias muertes) en pacientes a los que se administraba una estatina en combinación con ácido fusídico (ver "Interacciones"). En los pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, deberá interrumpirse el tratamiento con estatinas mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se debe aconsejar al paciente que acuda inmediatamente a un médico si nota cualquier síntoma de debilidad muscular, dolor o dolor a la palpación.

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

#### Medición de creatinincinasa

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

#### Antes del tratamiento

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

Debe tenerse precaución en pacientes con factores predisponentes a la rabdomiólisis. Para establecer un valor inicial de referencia, debe medirse el nivel de creatinincinasa antes de iniciar un tratamiento en los siguientes casos:

- Pacientes de edad avanzada  $\geq 65$  años.
- Sexo femenino.
- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo no controlado.
- Hipoalbuminemia.
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Antecedentes de toxicidad muscular con estatinas o fibratos.
- Abuso de alcohol.

En tales situaciones, debe considerarse el balance beneficio-riesgo del tratamiento. Se recomienda la supervisión clínica.

Para poder establecer un valor inicial de referencia, se deben medir los niveles de creatin-fosfoquinasa. También se recomienda la supervisión clínica.

Si un paciente ha experimentado previamente una alteración muscular durante el tratamiento con fibratos o estatinas debe tenerse precaución al introducir un medicamento perteneciente a la misma clase de productos. Si los niveles de creatinincinasa están elevados de forma significativa en el valor inicial ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), el tratamiento no debe iniciarse.

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

La terapia con Fenofibrato + Simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos pocos días antes de una intervención quirúrgica electiva importante, en situaciones médicas graves y en caso de intervención quirúrgica mayor no programada.

#### Hepatotoxicidad

En los informes de vigilancia posteriores a la comercialización de fenofibrato se han señalado casos graves de lesión hepática inducida por medicamentos (DILI), incluidos casos que han requerido trasplante de hígado y que han tenido un desenlace fatal. Se han notificado casos de DILI en las primeras semanas de tratamiento o varios meses después de iniciarlo. En algunos casos, la DILI ha sido reversible tras la interrupción del tratamiento con fenofibrato. Los pacientes con DILI han presentado los siguientes

signos y síntomas clínicos: orina oscura, heces anormales, ictericia, malestar, dolores abdominales, mialgia, pérdida de peso, prurito y náuseas.

Se han notificado niveles séricos elevados de bilirrubina total, alanina-aminotransferasa (ALT) y aspartato-aminotransferasa (AST) de forma concomitante en numerosos pacientes. Se han descrito casos de DILI que incluyen hepatitis hepatocelular crónica activa y colestásica. La cirrosis también se ha asociado a la hepatitis crónica activa. Fenofibrato está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo aquellos con cirrosis biliar primaria y alteración hepática persistente e inexplicable (ver "Contraindicaciones"). Vigilar la función hepática del paciente incluyendo los niveles séricos de ALT, AST y bilirrubina total al inicio y regularmente durante el tratamiento con fenofibrato. Interrumpir este último si aparecen signos o síntomas clínicos de daño hepático o si persisten niveles elevados de enzimas (ALT o AST > 3 veces el límite superior de la normalidad o si se produce un aumento concomitante de los niveles de bilirrubina). No reinstaurar el tratamiento con fenofibrato en estos pacientes si no hay otra explicación para el daño hepático.

### **Pancreatitis**

Se han notificado casos de pancreatitis en pacientes que tomaban fenofibrato (ver "Contraindicaciones" y "Reacciones adversas"). Esta aparición puede representar una falta de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia grave o un aumento inducido de las enzimas pancreáticas por el medicamento o un fenómeno secundario a una obstrucción de las vías biliares debido a cálculos o sedimentos biliares.

### **Función renal**

Fenofibrato+Simvastatina está contraindicado en caso de insuficiencia renal moderada a grave (ver "Contraindicaciones").

Fenofibrato+Simvastatina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve asociada a una tasa de filtración glomerular estimada de 60 y 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (ver "Posología y forma de administración").

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

Durante los ensayos clínicos, el 10% de los pacientes experimentaron un aumento de creatinina desde el valor inicial superior a 30 µmol/L con fenofibrato y simvastatina coadministrados frente al 4.4% con monoterapia de estatina. El 0.3% de los pacientes que recibían la coadministración experimentaron aumentos clínicamente relevantes de creatinina hasta valores > 200 µmol/L.

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

### **Enfermedad pulmonar intersticial**

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

### **Diabetes**

Existen pruebas que sugieren que las estatinas elevan la glucosa en sangre y, en algunos pacientes, con alto riesgo de presentar diabetes, puede producir un nivel de hiperglucemia que requiera tratamiento antidiabético. Este riesgo, no obstante, se compensa con la reducción de riesgo vascular con estatinas y por tanto no debe ser motivo para detener el tratamiento con estatinas. Los pacientes en riesgo (glucosa en ayunas de 5.6 a 6.9 mmol/L, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, niveles elevados de triglicéridos, hipertensión) deben supervisarse tanto clínica como bioquímicamente según las directrices nacionales.

### **Eventos tromboembólicos venosos**

En el estudio FIELD, se notificó un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de embolia

pulmonar (0.7% en el grupo placebo frente a 1.1% del grupo de fenofibrato;  $p=0.022$ ) y un aumento estadísticamente no significativo en trombosis venosa profunda (placebo 1.0%, [48/4900 pacientes] frente al fenofibrato: 1.4%, [67/4895];  $p=0.074$ ). El mayor riesgo de acontecimientos de trombosis venosa puede estar relacionado con el aumento del nivel de homocisteína, un factor de riesgo para la trombosis, y otros factores no identificados. La importancia clínica de estos efectos no está clara. Por lo tanto, deben extremarse las precauciones con los pacientes con antecedentes de embolia pulmonar.

### **Miastenia gravis**

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

**Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia gravis o la miastenia ocular preexistentes (consulte la sección: reacciones adversas). SIMITRI® debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.**

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones con Fenofibrato+Simvastatina

Interacciones relevantes para las monoterapias

Inhibidores del CYP 3A4

Simvastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4.

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

Cualquier combinación con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, nelfinavir), cobicistat, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona está contraindicada (ver "Contraindicaciones"). Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es esencial, debe suspenderse el uso de Fenofibrato+Simvastatina durante el tratamiento. Se debe tener precaución al combinar Fenofibrato+Simvastatina con otros inhibidores del CYP 3A4 menos potentes como fluconazol, verapamilo o diltiazem (ver "Contraindicaciones" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Danazol

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis puede aumentar por la administración concomitante de danazol y simvastatina. La dosis de simvastatina no debe exceder los 10 mg diaria en pacientes que toman danazol. Por lo tanto, la coadministración de Fenofibrato+Simvastatina y danazol está contraindicada (ver "Contraindicaciones").

Ciclosporina

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

Amiodarona, amlodipino, diltiazem y verapamilo

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta por el uso concomitante de amiodarona, amlodipino, diltiazem o verapamilo con una dosis diaria de 40 mg de simvastatina.

En un ensayo clínico, se notificó miopatía en el 6% de los pacientes que recibían simvastatina 80 mg y amiodarona, en comparación con el 0.4% de los pacientes que tomaban simvastatina 80 mg solamente.

La administración concomitante de amlodipino y simvastatina ocasionó un aumento de 1.6 veces en la exposición plasmática al ácido de simvastatina.

La administración concomitante de diltiazem y simvastatina ocasionó un aumento de 2.7 veces en la exposición plasmática al ácido de simvastatina, presumiblemente debido a la inhibición de CYP 3A4.

La administración concomitante de verapamilo y simvastatina ocasionó un aumento de 2.3 veces en la exposición plasmática al ácido de simvastatina, presumiblemente debido, en parte, a la inhibición de CYP 3A4.

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

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

La coadministración de medicamentos que inhiban la BCRP, incluidos los que contienen elbasvir o grazoprevir, pueden producir un aumento de los niveles en plasma de simvastatina y un mayor riesgo de padecer una miopatía (ver secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" e "Interacciones").

#### *Otras estatinas y fibratos*

Gemfibrozilo aumenta la AUC del ácido de simvastatina 1.9 veces, posiblemente debido a la inhibición de la vía de glucuronidación. El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta significativamente por el uso concomitante de gemfibrozilo con simvastatina. El riesgo de rabdomiólisis también aumenta si se administran simultáneamente otros fibratos o estatinas. Por lo tanto, la coadministración de Fenofibrato+Simvastatina con gemfibrozilo, otros fibratos o estatinas está contraindicada (ver "Contraindicaciones").

#### *Niacina (ácido nicotínico)*

Se han observado casos de miopatía/rabdomiólisis tras la administración concomitante de estatinas ácido nicotínico (niacina) a dosis modificadoras de lípidos ( $\geq 1$  g/día). Debe tenerse en cuenta que la monoterapia con niacina y estatinas puede causar miopatía.

El balance beneficio-riesgo debe evaluarse cuidadosamente si se está considerando la terapia combinada que incluya Fenofibrato+Simvastatina y ácido nicotínico (niacina) o medicamentos que contengan ácido nicotínico a dosis modificadora de lípidos ( $\geq 1$  g/día). También se debe supervisar cuidadosamente a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de dolor de masa muscular, dolor a la palpación o debilidad, especialmente durante los meses iniciales de la terapia y cuando se aumente la dosis de cualquiera de los medicamentos.

#### *Preparados sistémicos de ácido fusídico*

La administración concomitante de estatinas, incluido Fenofibrato+Simvastatina, y ácido fusídico puede producir rabdomiólisis potencialmente fatal. Se ha notificado rabdomiólisis (incluyendo algunos desenlaces fatales) en pacientes que reciben preparados sistémicos de ácido fusídico en combinación con estatinas (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Se desconoce el mecanismo de esta interacción.

Si la terapia sistémica con ácido fusídico es esencial, el tratamiento con Fenofibrato+Simvastatina debe interrumpirse mientras dure el tratamiento.

El tratamiento con Fenofibrato+Simvastatina puede reanudarse siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

El riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis, puede aumentar durante la administración sistémica de ácido fusídico en combinación con una estatina. La administración concomitante puede ocasionar el aumento de las concentraciones plasmáticas de ambos medicamentos. El mecanismo de esta interacción (farmacodinámica y/o farmacocinética) todavía se desconoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluidos algunos desenlaces fatales) en pacientes que recibían este tratamiento combinado.

Si el tratamiento con ácido fusídico es esencial, debe interrumpirse el tratamiento con Fenofibrato+Simvastatina mientras dure el tratamiento con ácido fusídico (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

#### *Jugo de toronja*

El jugo de toronja inhibe el CYP 3A4. La ingesta concomitante de grandes cantidades (más de 1 litro diario) de jugo de toronja y simvastatina dio lugar a un aumento de 7 veces en la exposición plasmática al ácido de simvastatina. La ingesta de 240 mL de jugo de toronja por la mañana y simvastatina por la noche también ocasionó un aumento de 1.9 veces en la exposición del plasma al ácido de simvastatina. Por lo tanto, debe evitarse el jugo de toronja durante el tratamiento con Fenofibrato+Simvastatina.

#### *Colchicina*

Se ha notificado casos de miopatía y rabdomiólisis con la administración simultánea de colchicina y simvastatina en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, estos pacientes deben ser vigilados estrechamente durante la administración concomitante de colchicina y Fenofibrato+Simvastatina.

#### *Antagonistas de vitamina K*

Fenofibrato y simvastatina potencian los efectos de los antagonistas de la vitamina K y pueden aumentar el riesgo de sangrado. Se recomienda que la dosis de estos anticoagulantes orales se reduzca aproximadamente un tercio al inicio del tratamiento y que posteriormente se ajuste de forma gradual si es necesario de acuerdo con los valores de INR (cociente normalizado internacional). El INR debe determinarse antes de empezar el tratamiento con Fenofibrato+Simvastatina y con suficiente frecuencia a lo largo de la terapia inicial para descartar definitivamente cualquier cambio significativo en el INR. Una vez documentado un INR estable, se puede supervisar a los intervalos habitualmente recomendados para pacientes que toman estos anticoagulantes orales. Si se cambia o interrumpe la dosis de Fenofibrato+Simvastatina, debe repetirse el mismo procedimiento. La terapia con Fenofibrato+Simvastatina no se ha asociado con sangrado en pacientes que no toman anticoagulantes.

#### *Glitazonas*

Se han notificado algunos casos de reducción paradójica reversible de los niveles de colesterol HDL (HDL-C) durante la administración concomitante de fenofibrato y glitazonas. Por lo tanto, se recomienda supervisar el HDL-C si se coadministra Fenofibrato+Simvastatina con una glitazona, e interrumpir una de las terapias si los niveles de C HDL son demasiado bajos.

#### *Rifampicina*

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

#### *Efectos de Fenofibrato+Simvastatina en otros medicamentos*

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

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

Los pacientes a quienes se administra Fenofibrato+Simvastatina en combinación con medicamentos con un estrecho margen terapéutico y que sean metabolizados por el CYP 2C19, CYP 2A6 o especialmente CYP 2C9, deben supervisarse cuidadosamente. En caso necesario, también deberá ajustarse la dosis de estos medicamentos.

#### *Interacciones entre la simvastatina y el fenofibrato*

Los efectos de la administración repetida de fenofibrato sobre la farmacocinética de una o varias dosis de simvastatina se han investigado en dos estudios a pequeña escala (n=12) seguidos de un estudio más amplio (n= 85) con sujetos sanos.

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

El estudio no investigó si fenofibrato tenía algún efecto sobre los demás metabolitos activos de simvastatina.

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

La administración repetida de simvastatina de 40 u 80 mg (la dosis más alta aprobada) no afectó a los niveles plasmáticos del ácido fenofibrato en estado estacionario.

Las recomendaciones de prescripción para las sustancias que interactúan se resumen en la tabla siguiente (ver "Posología y forma de administración" y "Contraindicaciones").

<i>Sustancias que interactúan</i>	<i>Recomendaciones de prescripción</i>
Inhibidores potentes del CYP 3A4: Itraconazol Ketoconazol Fluconazol Posaconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, nelfinavir) Nefazodona Cobicistat	Contraindicados con Fenofibrato+Simvastatina.
Danazol Ciclosporina	Contraindicados con Fenofibrato+Simvastatina.
Gemfibrozilo, otras estatinas y fibratos	Contraindicados con Fenofibrato+Simvastatina
Amiodarona Verapamilo Diltiazem Amlodipino	No exceder de una tableta de Fenofibrato+Simvastatina 145 mg/20 mg por día a menos que el beneficio supere el riesgo.

Elbasvir Grazoprevir	No exceder una tableta de Fenofibrato+Simvastatina 145 mg/20 mg por día. Contraindicado con Fenofibrato+Simvastatina 145 mg/40 mg.
Glecaprevir Pibrentasvir	Contraindicados con Fenofibrato+Simvastatina.
Niacina (ácido nicotínico) ≥ 1 g al día	Debe evitarse con Fenofibrato+Simvastatina a menos que el beneficio supere el riesgo. Supervisar a los pacientes en busca de signos y síntomas de dolor de masa muscular, dolor a la palpación o debilidad.
Ácido fusídico	Se debe supervisar rigurosamente a los pacientes. Se deberá considerar una interrupción temporal del tratamiento con Fenofibrato+Simvastatina.
Jugo de toronja	No consumir durante el tratamiento con Fenofibrato+Simvastatina.
Antagonistas de la vitamina K	Ajustar la dosis de estos anticoagulantes orales en función de los resultados del INR.
Glitazonas	Controlar los niveles de colesterol HDL y suspender uno de estos tratamientos (glitazona o Fenofibrato+Simvastatina) si el colesterol HDL es demasiado bajo.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### **Embarazo**

Fenofibrato+Simvastatina

Como la simvastatina está contraindicada durante el embarazo (ver "Contraindicaciones"), Fenofibrato+Simvastatina también está contraindicado durante el embarazo.

##### *Fenofibrato*

No se dispone de experiencia adecuada sobre el uso de fenofibrato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado efectos embriotóxicos a dosis en el rango de toxicidad maternal (véase "Datos preclínicos sobre seguridad"). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Por lo tanto, el fenofibrato sólo debe usarse durante el embarazo tras sopesar cuidadosamente el balance beneficio-riesgo.

##### *Simvastatina*

Simvastatina está contraindicada durante el embarazo. No se establecido su seguridad en mujeres embarazadas. La administración de simvastatina durante el embarazo puede reducir los niveles fetales de mevalonato, un precursor de la biosíntesis del colesterol. Por tanto, simvastatina no debe ser utilizada por mujeres embarazadas, que crean estarlo o que estén intentando quedarse embarazadas. El tratamiento con simvastatina debe suspenderse durante todo el embarazo o hasta que se obtenga una prueba de embarazo negativa.

##### **Lactancia**

Se desconoce si el fenofibrato, la simvastatina y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Por lo tanto, Fenofibrato+Simvastatina está contraindicado durante la lactancia (ver "Contraindicaciones").

##### **Fertilidad**

Se han observado efectos reversibles sobre la fertilidad en animales (véase "Datos preclínicos sobre seguridad"). No existen datos clínicos sobre la fertilidad en relación con el uso de Fenofibrato+Simvastatina.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los estudios posteriores a la comercialización han puesto de manifiesto casos raros de mareo con simvastatina. Esta reacción adversa deberá tenerse en cuenta al conducir vehículos o utilizar máquinas durante el tratamiento con Fenofibrato+Simvastatina.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) notificadas con mayor frecuencia durante la terapia con Fenofibrato+Simvastatina son aumento de creatinina en sangre, infecciones de las vías respiratorias superiores, aumento del recuento de plaquetas, gastroenteritis y aumento de alanina aminotransferasa.

#### *Tabla de reacciones adversas*

Durante cuatro ensayos clínicos doble ciego con una duración de 24 semanas, 1,237 pacientes recibieron tratamiento con fenofibrato y simvastatina coadministrados. En un análisis combinado de estos cuatro ensayos, la tasa de abandono por reacciones adversas derivadas del tratamiento fue del 5.0% (51 sujetos de 1.012) después de 12 semanas de tratamiento con fenofibrato y simvastatina 145 mg/20 mg al día y del 1.8% (4 sujetos de 225) después de 12 semanas de tratamiento con fenofibrato y simvastatina 145 mg/40 mg al día.

Las reacciones adversas a medicamentos notificadas durante el tratamiento combinado con fenofibrato y simvastatina se incluyen a continuación según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia.

Las reacciones adversas notificadas con Fenofibrato+Simvastatina coinciden con las notificadas para cada principio activo (fenofibrato y simvastatina).

Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ) y muy raras ( $< 1/10000$ ).

Las reacciones adversas notificadas con Fenofibrato+Simvastatina coinciden con las notificadas para cada principio activo (fenofibrato y simvastatina).

Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ) y muy raras ( $< 1/10000$ ).

#### *Reacciones adversas observadas con la coadministración de fenofibrato y simvastatina:*

<i>Sistema de Clasificación de Órganos</i>	<i>Reacciones adversas</i>	<i>Frecuencia</i>
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, gastroenteritis.	frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Aumento del recuento de plaquetas.	Frecuentes
Trastornos hepato biliares	Aumento de los niveles de alanina aminotransferasa.	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis y eczemas.	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Aumento de los niveles de creatinina en sangre (ver "Contraindicaciones" y "Advertencias y precauciones").	Muy frecuentes

#### *Descripción de reacciones adversas seleccionadas*

Creatinina elevada en sangre: el 10% de los pacientes experimentaron un aumento de la creatinina desde el valor inicial superior a 30  $\mu\text{mol/L}$  con fenofibrato y simvastatina administrados de forma conjunta frente al 4.4% con monoterapia de estatina. El 0.3% de los pacientes que recibían la coadministración experimentaron aumentos clínicamente relevantes de la creatinina hasta valores  $> 200 \mu\text{mol/L}$ .

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

Las reacciones adversas adicionales asociadas con el uso de los medicamentos que contienen simvastatina o fenofibrato observadas en los ensayos clínicos y la experiencia después de la comercialización que pueden producirse con Fenofibrato+Simvastatina se incluyen a continuación. La frecuencia se basa en la información extraída del Resumen de las Características del Producto de simvastatina y fenofibrato

disponible en la Unión Europea.

<i>Sistema de Clasificación de Órganos</i>	<i>Reacciones adversas (fenofibrato)</i>	<i>Reacciones adversas (simvastatina)</i>	<i>Frecuencia</i>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Disminución de la hemoglobina Disminución del recuento de leucocitos		Rara
	Aumento de los niveles de bilirrubina total		Frecuencia no conocida
		Anemia	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Anafilaxia	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Diabetes****	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Muy rara
		Trastornos del sueño incluyendo pesadillas, depresión	Frecuencia no conocida
	Cefalea		Poco frecuente

<i>Sistema de Clasificación de Órganos</i>	<i>Reacciones adversas (fenofibrato)</i>	<i>Reacciones adversas (simvastatina)</i>	<i>Frecuencia</i>
Trastornos del sistema nervioso		Parestesia, mareo, neuropatía periférica	Rara
		Alteración de la memoria/pérdida de memoria	Rara
		<b>Miastenia gravis</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Trastornos oculares		Visión borrosa, alteración visual	Rara
		<b>Miastenia ocular</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Trastornos vasculares	Tromboembolismo (embolia pulmonar, trombosis venosa profunda)*.		Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Signos y síntomas clínicos gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea y flatulencia)		Frecuentes
	Pancreatitis*		Poco frecuente
		Estreñimiento, dispepsia	Rara
Trastornos hepatobiliares	Aumento de los niveles de transaminasas Aumento de las enzimas hepáticas*.		Frecuente
	Colelitiasis		Poco frecuente
	Complicaciones de la colestiasis (por ejemplo, colecistitis, colangitis, cólico biliar, etc.), DILI		Frecuencia no conocida
		Aumento de los niveles de gamma glutamiltransferasa	Rara
		Hepatitis/ ictericia Insuficiencia hepática	Muy rara

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones cutáneas graves (por ejemplo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, etc.)		Frecuencia no conocida
	Alergia cutánea (ejemplos: erupción cutánea, prurito, urticaria)		Poco frecuente
	Alopecia		Rara
	Reacciones de fotosensibilidad		Rara
		Síndrome de hipersensibilidad ***	Rara

<i>Sistema de Clasificación de Órganos</i>	<i>Reacciones adversas (fenofibrato)</i>	<i>Reacciones adversas (simvastatina)</i>	<i>Frecuencia</i>
		Erupciones liquenoides medicamentosas	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Trastornos musculares (por ejemplo, mialgia, miositis, espasmos musculares y debilidad)		Poco frecuente
	Rabdomiólisis con o sin falla renal (ver "Advertencias y precauciones").		Rara
		Miopatía**	Rara
		Rotura muscular	Muy rara
		Tendinopatía	Frecuencia no conocida
		Miopatía necrotizante inmunomediada (ver "Advertencias y precauciones")	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción sexual		Poco frecuente
		Ginecomastia	Muy rara
		Disfunción eréctil	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia	Rara
Exploraciones complementarias	Aumento de los niveles de homocisteína en sangre (ver "Advertencias y precauciones")*****		Muy frecuente
	Aumento de los niveles de urea en sangre		Rara
		Aumento de los niveles de fosfatasa alcalina en sangre	Rara
		Aumento de los niveles de creatinfosfoquinasa en sangre	Rara
		Aumento de los niveles de hemoglobina glucosilada	Frecuencia no conocida
		Aumento de los niveles de glucosa en sangre	Frecuencia no conocida

\* En un análisis conjunto de 10 estudios controlados con placebo, se observó un aumento de los niveles de ALT > 3 veces el límite superior de la normalidad en el 5.3% de los pacientes que recibieron fenofibrato

en comparación con el 1.1% de los pacientes que recibieron placebo. En un estudio de 8 semanas, la incidencia de un aumento de los niveles de ALT o AST hasta  $\geq 3$  veces el límite superior de la normalidad fue del 13% en los pacientes que recibieron dosis diarias de 134 mg a 200 mg de fenofibrato y del 0% en los que recibieron dosis diarias de 34 mg a 67 mg de fenofibrato o placebo. *Descripción de reacciones adversas seleccionadas*

#### *Pancreatitis*

\* En el estudio FIELD, un ensayo aleatorizado controlado con placebo realizado en 9.795 pacientes con diabetes tipo 2, se observó un aumento estadísticamente significativo en casos de pancreatitis en los pacientes que recibían fenofibrato frente a los pacientes que recibían placebo (0.8% frente al 0.5%;  $p=0.031$ ).

#### *Tromboembolismo*

En el mismo estudio, se notificó un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de embolia pulmonar (0.7% [32/4.900 pacientes] en el grupo placebo frente al 1.1% [53/4.895 pacientes] en el grupo de fenofibrato;  $p = 0.022$ ) y un aumento estadísticamente no significativo en trombosis venosa profunda (placebo: 1.0% [48/4.900 pacientes] frente al fenofibrato 1.4% [67/4.895 pacientes];  $p = 0.074$ ).

#### *Miopatía*

\*\* En un ensayo clínico, se produjo miopatía frecuentemente en pacientes tratados con simvastatina 80 mg/día frente a los pacientes tratados con 20 mg/día (1.0% frente a 0.02%).

#### *Síndrome de hipersensibilidad*

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

#### *Diabetes mellitus*

\*\*\*\*Diabetes mellitus: Los pacientes en riesgo (glucosa en ayunas 5.6 a 6.9 mmol/L, IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión) deben supervisarse tanto clínica como bioquímicamente según las directrices nacionales.

#### *Aumento del nivel de homocisteína en sangre*

\*\*\*\*\* En el estudio FIELD, el aumento medio en el nivel de homocisteína en sangre en pacientes tratados con fenofibrato fue de 6.5  $\mu$ mol/L y fue reversible al interrumpir el tratamiento de fenofibrato.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de [pv.peru@abbott.com](mailto:pv.peru@abbott.com).

## **4.9. Sobredosis**

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

#### **Fenofibrato**

Hasta la fecha sólo se han documentado casos individuales de sobredosis de fenofibrato. En la mayoría de los casos, no se notificaron síntomas de sobredosis. Fenofibrato no se elimina del organismo mediante hemodiálisis.

#### **Simvastatina**

Se han notificado unos pocos casos de sobredosis con simvastatina; la dosis máxima administrada fue de 3.6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. No existe tratamiento específico en caso de sobredosis. En este caso, se deben tomar medidas de tratamiento de los síntomas y de soporte.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes modificadores de lípidos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros modificadores de lípidos.

*Código ATC:* C10BA04.

### ***Mecanismo de acción***

#### *Fenofibrato*

Fenofibrato es un derivado del ácido fibrico cuyos efectos modificadores de los lípidos notificados en humanos están mediados por la activación del Receptor Activado por el peroxisoma proliferador tipo alfa (PPAR $\alpha$ ).

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

Los estudios relativos a los efectos del fenofibrato sobre las fracciones lipoproteicas muestran disminuciones en los niveles de LDL-C y VLDL-C. Los niveles de HDL-C aumentan con frecuencia, mientras que los triglicéridos LDL y VLDL disminuyen. El efecto general es una disminución de la proporción de lipoproteínas de baja y muy baja densidad con respecto a las lipoproteínas de alta densidad.

Fenofibrato también posee propiedades uricosúricas que conducen a una reducción de aproximadamente el 25% de los niveles de ácido úrico.

#### *Simvastatina*

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

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

#### Fenofibrato+Simvastatina

Fenofibrato+Simvastatina contiene fenofibrato y simvastatina, que tienen mecanismos de acción diferentes, como se ha descrito anteriormente.

Los efectos respectivos de simvastatina y fenofibrato son complementarios.

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

#### Eficacia clínica

### Fenofibrato+Simvastatina

Dentro del programa de desarrollo clínico se llevaron a cabo cuatro estudios clínicos pivotaes.

En conjunto, 7.583 sujetos con dislipidemia mixta iniciaron un periodo de prueba de 6 semanas con estatinas. De estos, 2474 sujetos se aleatorizaron para el tratamiento de 24 semanas, 1237 sujetos recibieron fenofibrato y simvastatina coadministrados y 1230 sujetos recibieron monoterapia de estatina siempre administrada por la noche.

#### Tipo de estatina y dosis utilizada:

Estudio	Periodo de prueba de semanas con estatinas	Semanas 0 a 12		Semanas 12 a 24	
		Monoterapia de estatina	Terapia combinada de fenofibrato/simvastatina	Monoterapia de estatina	Terapia combinada de fenofibrato/simvastatina
0501	Simvastatina 20 mg	Simvastatina 40 mg	Simvastatina 20 mg	Simvastatina 40 mg	Simvastatina 40 mg
0502	Simvastatina 40 mg	Simvastatina 40 mg	Simvastatina 40 mg	Simvastatina 40 mg	Simvastatina 40 mg
0503	Atorvastatina 10 mg	Atorvastatina 10 mg	Simvastatina 20 mg	Atorvastatina 20 mg	Simvastatina 40 mg
0504	Pravastatina 40 mg	Pravastatina 40 mg	Simvastatina 20 mg	Pravastatina 40 mg	Simvastatina 40 mg

#### Fenofibrato+Simvastatina 145 mg/20 mg

El estudio 0501 evaluó 2 dosis diferentes de la combinación de fenofibrato-simvastatina con simvastatina 40 mg durante un periodo de doble ciego de 24 semanas. El criterio principal de eficacia fue la superioridad de la combinación de fenofibrato 145 mg y simvastatina 20 mg frente a simvastatina 40 mg en la reducción de los niveles de TG y el aumento de los niveles de HDL-C, y la no inferioridad en cuanto a la reducción de los niveles de LDL-C a las 12 semanas.

Cambio porcentual medio con respecto al valor inicial a las 12 semanas

#### Muestra completa de análisis

Parámetro	Feno 145 + Simva 20 (n = 493) Media (SD)	Simva 40 (n = 505) Media (SD)	Comparación del tratamiento*	Valor P
TG (mmol/l)	-28.20 (37.31)	-4.60 (40.92)	-26.47 (-30.0; -22.78)	<0.001
LDL-C (mmol/l)	-5.64 (23.03)	-10.51 (22.98)	4.75 (2.0; 7.51)	NA
HDL-C (mmol/l)	7.32 (15.84)	1.64 (15.76)	5.76 (3.88; 7.65)	<0.001
TC (mmol/l)	-6.00 (15.98)	-7.56 (15.77)	1.49 (-0.41; 3.38)	0.123
C no HDL (mmol/l)	-9.79 (21.32)	-9.79 (20.14)	-0.11 (-2.61; 2.39)	0.931
Apo AI (g/l)	3.97 (13.15)	0.94 (13.03)	2.98 (1.42; 4.55)	<0.001
Apo B (g/l)	-6.52 (21.12)	-7.97 (17.98)	1.22 (-1.19; 3.63)	0.32
Apo B/Apo AI	-8.49 (24.42)	-7.94 (18.96)	-0.73 (-3.44; 1.97)	0.595
Fibrinógeno (g/l)	-0.31 (0.70)	-0.02 (0.70)	-0.32 (-0.40; -0.24)	<0.001

\*Comparación de tratamientos: diferencias entre los valores medios mínimos cuadrados de la terapia combinada Feno 145 + Simva 20 y Simva 40, así como las correspondientes diferencias entre los intervalos de confianza del 95%. SD: Desviación estándar.

Tras las primeras 12 semanas de tratamiento, la terapia combinada de fenofibrato 145 mg y simvastatina 20 mg demostró ser superior a la sustancia de comparación, simvastatina 40 mg, en cuanto a la disminución de los niveles de TG y el aumento de los niveles de HDL-C. Sin embargo, no se cumplió el criterio de no inferioridad en cuanto a los niveles de LDL-C. El tratamiento combinado de 145 mg de fenofibrato con 20 mg de simvastatina demostró una superioridad estadísticamente significativa en cuanto al aumento de los niveles de Apo A1 y la disminución de los niveles de fibrinógeno en comparación con 40 mg de simvastatina.

*Fenofibrato+Simvastatina 145 mg/40 mg*

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

A las 12 y a las 24 semanas, el tratamiento combinado de fenofibrato 145 mg y simvastatina 40 mg (F145/S40) demostró ser superior a la simvastatina 40 mg (S40) en cuanto a la reducción de los niveles de TG y el aumento de los niveles de HDL-C.

El tratamiento combinado F145/S40 demostró ser superior al S40 en términos de reducción de los niveles de LDL-C sólo después de 24 semanas, pasando de una reducción adicional insignificante del 1.2% a las 12 semanas a una reducción estadísticamente significativa del 7.2% a las 24 semanas.

*Cambio porcentual de los niveles de TG, LDL-C y HDL-C desde el valor inicial a las 12 y 24 semanas en la muestra completas de análisis:*

Parámetro de lípido	Feno 145 + Simva 40 (n = 221)	Simva 40 (n = 219)	Comparación del tratamiento	Valor P
<i>Después de 12 semanas</i>	% Cambio medio (SD)			
TG	-27.18 (36.18)	-0.74 (39.54)	-28.19 (-32.91; 23.13)	< 0.001
LDL-C	-6.34 (23.53)	-5.21 (22.01)	-1.24 (-5.22; 2.7)	0.539
HDL-C	5.77 (15.97)	-0.75 (12.98)	6.46 (3.83; 9.09)	< 0.001
<i>Después de 24 semanas</i>	% Cambio medio (SD)			
TG	-22.66 (43.87)	1.81 (36.64)	-27.56 (-32.90; 21.80)	< 0.001
LDL-C	-3.98 (24.16)	3.07 (30.01)	-7.21 (-12.20; -2.21)	0.005
HDL-C	5.08 (16.10)	0.62 (13.21)	4.65 (1.88; 7.42)	0.001

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

Los resultados de los parámetros biológicos de interés a las 24 semanas se muestran en la tabla siguiente.

La terapia combinada F145/S20 demostró una superioridad estadísticamente significativa en todos los parámetros excepto en el aumento de los niveles de ApoAI.

*Análisis de la covarianza (ANCOVA) del cambio porcentual de CT, colesterol no HDL, Apo AI, Apo B, Apo B/Apo AI y fibrinógeno respecto a los valores iniciales a las 24 semanas en la muestra completa de análisis:*

Parámetro	Grupo de tratamiento	N	Medias (SD)*	Comparación del tratamientos	Valor P
CT (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40	213	-4.95 (18.59)		

	Simva 40	203	1.69 (20.45)	-6.76 (-10.31; -3.20)	< 0.001
C no HDL (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40	213	-7.62 (23.94)		
	Simva 40	203	2.52 (26.42)	-10.33 (-14.94; -5.72)	< 0.001
Apo AI (g/l)	Feno 145 + Simva 40	204	5.79 (15.96)		
	Simva 40	194	4.02 (13.37)	2.34 (-0.32; 4.99)	0.084

Parámetro	Grupo de tratamiento	N	Media (SD)*	Comparación de tratamientos*	de Valor P
Apo B (g/l)	Feno 145 + Simva 40	204	-2.95 (21.88)		
	Simva 40	194	6.04 (26.29)	-9.26 (-13.70; -4.82)	< 0.001
Apo B/Apo AI	Feno 145 + Simva 40	204	-4.93 (41.66)		
	Simva 40	194	3.08 (26.85)	-8.29 (-15.18; -1.39)	0.019
Fibrinógeno* (g/l)	Feno 145 + Simva 40	202	-29 (0.04)		
	Simva 40	192	0.01 (0.05)	-0.30 (-0.41; -0.19)	< 0.001

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

#### Estudio de apoyo

El estudio Acción para Controlar el Riesgo Cardiovascular en la Diabetes (ACCORD) fue un estudio aleatorizado controlado con placebo en el que participaron 5518 pacientes con diabetes tipo 2 tratados con fenofibrato además de simvastatina. La terapia de fenofibrato más simvastatina no mostró diferencias significativas en comparación con la monoterapia con simvastatina en el criterio de valoración primario compuesto de infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal y muerte cardiovascular (cociente de riesgo [HR] 0.92; IC del 95%: 0.79-1.08; 18 p = 0.32; reducción del riesgo absoluto: 0.74%). En el subgrupo preespecificado de pacientes dislipidémicos, definidos como los incluidos en el tercil inferior de HDL-C ( $\leq 34$  mg/dL o 0.88 mmol/L) y el tercil superior de TG ( $\geq 204$  mg/dL o 2.3 mmol/L) en el valor inicial, la terapia de fenofibrato más simvastatina demostró una reducción relativa del 31% en comparación con la monoterapia con simvastatina para el criterio de valoración principal compuesto (cociente de riesgo [HR] 0.69; 95% CI 0.49-0.97, p=0.03; reducción del riesgo absoluto: 4.95%). El análisis de otro grupo preespecificado identificó una interacción del tratamiento por sexo estadísticamente significativa (p=0.01) que indicaba un posible beneficio del tratamiento de la terapia combinada en hombres (p=0.037) pero un riesgo potencialmente superior para el criterio de valoración principal en las mujeres tratadas con la terapia combinada en comparación con la monoterapia de simvastatina (p=0.069). Esto no se observó en el anteriormente mencionado subgrupo de pacientes con dislipidemia pero tampoco existía clara evidencia del beneficio en mujeres dislipidémicas tratadas con fenofibrato además de simvastatina, y no se pudo excluir un posible efecto nocivo en este subgrupo.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Fenofibrato+Simvastatina en los diferentes grupos de la población pediátrica con dislipidemia combinada (ver "Posología y forma de administración" para información sobre el uso pediátrico).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los cocientes de las medias geométricas y los 90% CI para la comparación de la exposición del plasma (AUC y AUC(0-t)) a la simvastatina tras la administración de la combinación de dosis fija (Fenofibrato+Simvastatina 145 mg/20 mg o 145 mg/40 mg tabletas) y la administración concomitante y por separado de los agentes individuales (tabletas de 145 mg de fenofibrato y 20 mg o 40 mg de simvastatina

utilizados dentro del programa clínico) estuvieron dentro del intervalo de bioequivalencia de 80-125%.

El nivel máximo en plasma de la media geométrica ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de la forma inactiva de simvastatina (compuesto original) fue de 2.7 ng/mL para la combinación de dosis fija de Fenofibrato+Simvastatina 145 mg/20 mg y de 3.9 ng/mL para la coadministración y por separado de 145 mg de fenofibrato y 20 mg de simvastatina tal como se utilizan en el programa clínico.

Los cocientes de medias geométricas y los 90% CI para la comparación de la exposición plasmática [AUC y AUC (0- t)] a la simvastatina tras la administración de la combinación de dosis fija de 145 mg/20 mg de Fenofibrato+Simvastatina y la administración concomitante y por separado de una tableta de 145 mg de fenofibrato y una tableta de 20 mg de simvastatina utilizados dentro del programa clínico, se situaron dentro del intervalo de bioequivalencia del 80-125%.

### Absorción

#### *Fenofibrato*

Las concentraciones máximas en plasma ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de fenofibrato se alcanzan en un plazo de 2 y 4 horas después de la administración oral. Las concentraciones en plasma son estables durante el tratamiento continuo en cualquier individuo dado.

Fenofibrato es insoluble en agua y debe tomarse con comida para facilitar su absorción. El uso de fenofibrato micronizado y de la tecnología NanoCrystal® en la formulación de las tabletas de 145 mg de fenofibrato favorece la absorción.

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

Un estudio de interacción con alimentos que incluyó la administración de esta formulación técnico-farmacéutica de las tabletas de fenofibrato 145 mg a sujetos sanos de ambos sexos en condiciones de ayuno y con una comida rica en contenido lipídico, demostró que la exposición (AUC y  $C_{m\acute{a}x}$ ) al ácido fenofibrato no se ve afectada por los alimentos. Por lo tanto, el fenofibrato contenido en Fenofibrato+Simvastatina puede tomarse con o sin alimentos.

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

#### *Simvastatina*

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

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

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

### Distribución

### *Fenofibrato*

El ácido fenofibrato está fuertemente unido a las proteínas plasmáticas (más de 99%).

### *Simvastatina*

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

### Metabolismo

#### *Fenofibrato*

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

#### *Simvastatina*

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

### Eliminación

#### *Fenofibrato*

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

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

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

#### *Simvastatina*

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

### Farmacocinética del tratamiento combinado con fenofibrato y simvastatina

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

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

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

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

La administración repetida de simvastatina 40 u 80 mg (la dosis más alta aprobada) no afectó a los niveles plasmáticos del ácido fenofibrico en estado estacionario.

#### *Perfiles cinéticos poblacionales específicas*

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

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios preclínicos con la combinación de dosis fija de Fenofibrato+Simvastatina.

#### ***Fenofibrato***

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

En un estudio oral no clínico de 3 meses de duración realizado con ácido fenofibrico (metabolito activo del fenofibrato) en ratas, se observó toxicidad en los músculos esqueléticos (especialmente en los ricos en miofibras lentas oxidativas de tipo I), así como degeneración cardiaca, anemia y disminución del peso corporal a niveles de exposición  $\geq 50$  veces la exposición humana para la toxicidad esquelética y  $> 15$  veces para la cardiomiotoxicidad.

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

Los estudios sobre la mutagenicidad del fenofibrato han sido negativos.

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

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

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

#### ***Simvastatina***

Basándose en los estudios convencionales en animales relativos a la farmacodinámica, la toxicidad de dosis repetida, la genotoxicidad y la carcinogenicidad, no existen otros riesgos para el paciente que se

puedan esperar por cuenta del mecanismo farmacológico. Simvastatina no produjo malformaciones fetales ni afectó a la fertilidad, la función reproductora o el desarrollo neonatal a las dosis máximas toleradas en ratas o conejos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de Excipientes**

SIMITRI® 145 mg + 20 mg Tableta Recubierta: Butilhidroxianisol (E320), Lactosa Monohidrato, Lauril sulfato de sodio, Almidón de maíz pregelatinizado, Docusato de Sodio, Sacarosa, Ácido Cítrico monohidrato (E330), Hipromelosa, (E464), Crospovidona (E1202), Estearato de Magnesio (E572), Celulosa Microcristalina Silicificada, Ácido Ascórbico (E300), Opadry Rosado AMB 80W34482.

SIMITRI® 145 mg + 40 mg Tableta Recubierta: Butilhidroxianisol (E320), Lactosa Monohidrato, Lauril sulfato de sodio, Almidón de maíz pregelatinizado, Docusato de Sodio, Sacarosa, Ácido Cítrico monohidrato (E330), Hipromelosa, (E464), Crospovidona (E1202), Estearato de Magnesio (E572), Celulosa Microcristalina Silicificada, Ácido Ascórbico (E300), Opadry Rosado AMB 80W34558.

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Período de validez**

No administrar después de la fecha de expira indicada en el envase.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

### **6.4. Condiciones de almacenamiento**

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Conservar en su empaque original.

Almacenar a temperatura no mayor a 30°C.

### **6.5. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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

## **7. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

**Noviembre 2023**

(Suiza: Cholib Comprimidos recubiertos con película, fecha de revisión: Julio 2023)

Farminustria S.A.  
Teléfono 221-2100  
pv.peru@abbott.com