

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SIMITRI 145/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****1. NOMBRE DEL PRODUCTO**

Simitri 145 mg/20 mg comprimidos recubiertos
Simitri 145 mg/40 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Simitri 145 mg/20 mg comprimido recubierto contiene 145 mg de fenofibrato y 20 mg de simvastatina.

Excipiente(s) con efecto conocido: Incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario.


Simitri 145 mg/40 mg comprimido recubierto contiene 145 mg de fenofibrato y 40 mg de simvastatina.


Excipiente(s) con efecto conocido: Incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario.

Para conocer la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto.

Comprimido ovalado, biconvexo, color café claro. 19.3 x 9.3 mm con bordes biselados y la inscripción 145/20 en un lado y el logo de Abbott  en el otro.

Comprimido ovalado, biconvexo, color rojo ladrillo. 19.3 x 9.3 mm con bordes biselados y la inscripción 145/40 en un lado y el logo de Abbott  en el otro.

4. PARTICULARES CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Simitri está indicada como tratamiento adyuvante a la dieta y ejercicio en pacientes adultos con alto riesgo cardiovascular con dislipidemia mixta para reducir los niveles de triglicéridos y aumentar los de HDL-C cuando los niveles de LDL-C están controlados adecuadamente con la dosis correspondiente de simvastatina en monoterapia.

4.2 Posología y método de administración

Deben tratarse en forma adecuada las causas de hiperlipidemia secundaria, como la diabetes mellitus tipo 2 no controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemia, enfermedad hepática obstructiva, tratamiento farmacológico (como los estrógenos orales) o alcoholismo antes de considerar el tratamiento con Simitri, y los pacientes deben llegar a una dieta estándar de reducción de colesterol y triglicéridos que deberá continuarse durante el tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SIMITRI 145/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Posología

La dosis recomendada es una Comprimido por día. Debe evitarse el jugo de pomelo (véase la sección 4.5). La respuesta al tratamiento debe vigilarse mediante la cuantificación de valores de lípidos séricos (colesterol total (TC), LDL-C, triglicéridos (TG)).

Pacientes ancianos (≥65 años de edad)

No es necesario ajustar la dosis. Se recomienda la dosis usual, excepto en caso de hipofunción renal con tasa de filtración glomerular calculada <60 ml/min/1.73 m², en cuyo caso Simitri está contraindicado (véase la sección 4.3).

Pacientes con daño renal

Simitri está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave, con tasa de filtración glomerular calculada <60 ml/min/1.73 m² (véase la sección 4.3).

Simitri debe usarse con cautela en pacientes con insuficiencia renal leve cuya tasa de filtración glomerular calculada sea de 60 a 89 ml /min/1.73 m² (véase la sección 4.4).

Pacientes con daño hepático

Simitri no se ha estudiado en pacientes con daño hepático, por lo que está contraindicado en esta población (véase la sección 4.3).

Población pediátrica

Simitri está contraindicado en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad (véase la sección 4.3).

Método de administración

Cada Comprimido debe deglutirse entera con un vaso de agua. Los Comprimidos no deben triturarse ni masticarse. Pueden tomarse con o sin alimento (véase la sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones*Simitri 145 mg/20 mg y Simitri 145 mg/40 mg*

- Hipersensibilidad a las sustancias activas, maní, soya o cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1 (véase también sección 4.4).
- Fotoalergia o reacción fototóxica conocida durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno.
- Enfermedad hepática activa o aumentos persistentes inexplicables de transaminasas séricas.
- Enfermedad vesicular conocida.
- Pancreatitis aguda o crónica, excepto por la pancreatitis aguda debida a hipertrigliceridemia grave.
- Insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular calculada <60 ml/min/1.73 m²).
- Administración concomitante de fibratos, estatinas, danazol, ciclosporina o inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (véase la sección 4.5).
- Población pediátrica (edad menor de 18 años).
- Embarazo y lactancia (véase la sección 4.6).
- Antecedente personal de miopatía y/o rabdomiólisis con estatinas y/o fibratos, o aumento confirmado de la creatina fosfocinasa a más de 5 veces el límite superior normal (ULN) en un tratamiento previo con estatina (véase la sección 4.4).

Simitri 145 mg/40 mg solamente

- Administración concomitante de amiodarona, verapamilo, amlodipino o diltiazem (véase la sección 4.5).

4.4 Advertencias especiales y precauciones de usoMúsculo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIMITRI 145/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Existen informes de toxicidad del músculo esquelético, incluidos casos raros de rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal, con la administración de sustancias reductoras de lípidos como los fibratos y estatinas. Se sabe que el riesgo de miopatía con estatinas y fibratos se relaciona con la dosis de cada componente y la naturaleza del fibrato.

Función reducida de proteínas de transporte

La hipofunción de las proteínas hepáticas de transporte OATP puede aumentar la exposición sistémica a simvastatina y elevar el riesgo de miopatía y rabdomiólisis. La reducción funcional puede ser resultado de la inhibición por interacción farmacológica (p. ej., ciclosporina) o se observa en pacientes portadores del genotipo SLC01B1 c.521T>C.

Los pacientes portadores del alelo del gen SLC01B1 (c.521T>C) que codifica una proteína OATP1B1 menos activa tienen mayor exposición sistémica a simvastatina y mayor riesgo de miopatía. El riesgo de miopatía relacionada con la dosis alta (80 mg) de simvastatina es cercano al 1 % en general, sin la prueba genética. Con base en los resultados del estudio SEARCH, los portadores homocigóticos del alelo C (también llamados CC) tratados con 80 mg tienen un riesgo del 15% de miopatía en un año, mientras que el riesgo de los portadores heterocigóticos del alelo C (CT) es del 1.5%. El riesgo es del 0.3% en pacientes con el genotipo más frecuente (TT) (véase la sección 5.2).

Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacción del medicamento

El riesgo de toxicidad muscular se eleva si Simitri se administra con otro fibrato, estatina, niacina, ácido fusídico u otras sustancias concomitantes específicas (respecto a las interacciones específicas, véase la sección 4.5). Los médicos que contemplan el tratamiento combinado con Simitri y una dosis modificadora de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico) o medicamentos que contienen niacina deben sopesar con cuidado los beneficios y riesgos potenciales, y vigilar con cuidado a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de dolor muscular, sensibilidad o debilidad, sobre todo durante los primeros meses de tratamiento y cuando se incrementa la dosis de alguno de los medicamentos.

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta de manera significativa con el uso concomitante de simvastatina e inhibidores potentes de (CYP) 3A4 (véase la sección 4.5).

Simitri no debe administrarse junto con ácido fusídico. Existen reportes de rabdomiólisis (incluidas algunas muertes) en pacientes que reciben una estatina combinada con ácido fusídico (véase la sección 4.5). En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, el tratamiento con estatina debe suspenderse durante el régimen de ácido fusídico. Debe advertirse al paciente que busque atención médica de inmediato si experimenta cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad musculares.

El tratamiento con estatina puede reiniciarse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando se requiere el uso prolongado de ácido fusídico sistémico, como en el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de Simitri y ácido fusídico sólo debe considerarse en cada caso particular y bajo supervisión médica estrecha.

Medición de la creatina cinasa

La creatina Cinasa no debe medirse después del ejercicio extenuante ni en presencia de una causa alternativa posible de incremento en esta enzima, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si la concentración de creatina cinasa es muy alta en la valoración inicial (>5 x ULN), la prueba debe repetirse 5 a 7 días más tarde para confirmar los resultados.

Antes del tratamiento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIMITRI 145/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

A todos los pacientes que inician tratamiento o que incrementan la dosis de simvastatina se les debe advertir sobre el riesgo de miopatía, y se les indica que informen pronto cualquier dolor, sensibilidad o debilidad musculares inexplicables.

Debe tenerse cautela en pacientes con factores predisponentes a la rabdomiólisis. Para establecer un valor inicial de referencia, debe medirse la creatina cinasa antes de iniciar el tratamiento en las siguientes situaciones:

- Anciano ≥ 65 años
- Género femenino
- Daño renal
- Hipotiroidismo no controlado
- Hipoalbuminemia
- Antecedente personal o familiar de trastornos musculares hereditarios
- Antecedente de toxicidad muscular con una estatina o fibrato.
- Abuso de alcohol

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

Para establecer un valor inicial de referencia, debe medirse la concentración de creatina fosfocinasa y se recomienda la vigilancia clínica.

Si un paciente tiene antecedente de algún trastorno muscular durante el uso de un fibrato o a estatina, el tratamiento con un fármaco distinto de esta clase sólo debe iniciarse con cautela. Si los niveles de creatina cinasa son muy altos en la medición inicial (>5 x ULN), no debe iniciarse el tratamiento.

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

El tratamiento con Simitri debe suspenderse durante unos días antes de alguna cirugía mayor electiva y en presencia de cualquier trastorno médico o quirúrgico mayor.

Trastornos hepáticos

Se han informado aumentos en la concentración de transaminasa en algunos pacientes tratados con simvastatina o fenofibrato. En la mayoría de los casos, estos incrementos fueron transitorios, menores y asintomáticos, sin necesidad de suspender el tratamiento.

Los niveles de transaminasa deben vigilarse antes de iniciar el tratamiento, cada 3 meses durante los primeros 12 meses de tratamiento y luego de manera periódica. Debe prestarse atención a los pacientes que desarrollen un aumento en el nivel de transaminasa y debe suspenderse el tratamiento si los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), también conocida como transaminasa glutámico-oxalacética sérica (SGOT), y la alanina aminotransferasa (ALT), también llamada as transaminasa glutámico-pirúvica sérica (SGPT) aumentan a más de tres veces el límite superior normal.

Cuando hay síntomas indicativos de hepatitis (p. ej., ictericia, prurito) y el diagnóstico se confirma con pruebas de laboratorio, debe suspenderse el tratamiento con Simitri.

Simitri debe usarse con cautela en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol.

Pancreatitis

Hay informes de pancreatitis en pacientes que toman fenofibrato (véanse las secciones 4.3 y 4.8). Este fenómeno puede representar una falta de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia grave, un

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIMITRI 145/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

aumento de enzimas pancreáticas inducido por el fármaco o un fenómeno secundario mediado por la formación de un cálculo o lodo biliar con obstrucción del conducto colédoco.

Función renal

Simitri está contraindicado en el daño renal moderado a grave (véase la sección 4.3).

Simitri debe usarse con cautela en pacientes con insuficiencia renal leve cuya tasa de filtración glomerular calculada sea 60 a 89 ml/min/1.73 m² (véase la sección 4.2).

Se han informado aumentos reversibles de la creatinina en pacientes que reciben fenofibrato en monoterapia o administrado junto con estatinas. En general, los incrementos en la creatinina sérica fueron estables, sin evidencia de aumento continuado con el tratamiento prolongado y tendieron a regresar al valor inicial después de suspender el tratamiento.

Durante los estudios clínicos, 10% de los pacientes tuvieron un aumento de la creatinina inicial mayor a 30 µmol/L con la administración concomitante de fenofibrato y simvastatina, frente a 4.4% con la estatina en monoterapia. El 0.3% de los pacientes con administración concomitante tuvieron aumentos clínicos relevantes en la creatinina hasta valores >200 µmol/L.

El tratamiento debe interrumpirse cuando el nivel de creatinina sea 50% mayor al límite superior de normal. Se recomienda medir la creatinina durante los primeros tres meses de tratamiento y luego en forma periódica.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han informado casos de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas y con fenofibrato, sobre todo con el tratamiento prolongado (véase la sección 4.8). Las manifestaciones iniciales incluyen disnea, tos no productiva y deterioro de la salud general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente desarrolló enfermedad pulmonar intersticial, debe suspenderse el tratamiento con Simitri.

Diabetes mellitus

Cierta evidencia sugiere que las estatinas como clase elevan la glucosa sanguínea y en algunos pacientes con riesgo alto de diabetes futura, puede inducir un nivel de hiperglucemia en el que ya es adecuada la atención formal para diabetes. Sin embargo, este riesgo es rebasado por la reducción en el riesgo vascular con las estatinas, por lo que no debe ser razón para suspender el tratamiento con estatina. Los pacientes con riesgo (glucosa en ayuno 5.6 a 6.9 mmol/L, IMC >30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deben mantenerse bajo vigilancia clínica y bioquímica acorde con los lineamientos nacionales.

Fenómenos tromboembólicos

En el estudio FIELD se informó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de embolia pulmonar (0.7% en el grupo placebo vs 1.1% en el grupo con fenofibrato: p=0.022) y un aumento no significativo en la trombosis venosa profunda (placebo 1.0% 48/4900 pacientes vs fenofibrato 1.4% (67/4895): p=0.074). El aumento en el riesgo de fenómenos trombóticos venosos puede relacionarse con la elevación en el nivel de homocisteína, un factor de riesgo para trombosis, y a otros factores no identificados. La relevancia clínica de esto no está clara. Por lo tanto, debe tenerse cautela en pacientes con antecedente de embolia pulmonar.

Excipientes

Simitri 145 mg/20 mg y Simitri 145 mg/40 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIMITRI 145/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Como este medicamento contiene lactosa, los pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Como este medicamento contiene sacarosa, los pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltosa no deben tomar este medicamento.

Simitri 145 mg/20 mg

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción con Simitri.

Interacciones relevantes a la monoterapia

Inhibidores de CYP3A4

Simvastatina es sustrato del citocromo P450 3A4.

Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rabdomiólisis porque elevan la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en el plasma durante el tratamiento con simvastatina. Los inhibidores incluyen itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa de HIV (p. ej., nelfinavir) y nefazodona.

Está contraindicada la combinación con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa de HIV (p. ej., nelfinavir), eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona (véase la sección 4.3). Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es inevitable, debe suspenderse el uso de Simitri durante el curso terapéutico. Debe tenerse precaución cuando se combine Simitri con otros inhibidores menos potentes de CYP3A4: fluconazol, verapamilo o diltiazem (véanse secciones 4.3 y 4.4).

Danazol

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de danazol con simvastatina. La dosis de simvastatina no debe ser mayor de 10 mg al día en pacientes que toman danazol. Por lo tanto, está contraindicada la administración concomitante de Simitri con danazol (véase la sección 4.3).

Ciclosporina

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina y simvastatina. Aunque el mecanismo no se comprende por completo, la ciclosporina aumenta la exposición plasmática (AUC) al ácido de simvastatina, lo que quizá se deba en parte a la inhibición de CYP3A4 y el transportador OATP-1B1. Como la dosis de simvastatina no debe ser mayor de 10 mg al día en pacientes que toman ciclosporina, está contraindicada la administración concomitante de Simitri y ciclosporina (véase la sección 4.3).

Amiodarona, amlodipina, diltiazem y verapamilo

El riesgo de miopatía y rabdomiólisis se incrementa con el uso concomitante de amiodarona, amlodipina, diltiazem o verapamilo con simvastatina 40 mg por día.

En un estudio clínico se informó miopatía en 6% de los pacientes que recibieron simvastatina 80 mg y amiodarona frente al 0.4% en pacientes con simvastatina 80 mg sola.

La administración concomitante de amlodipina y simvastatina produjo un aumento de 1.6 veces en la exposición al ácido de simvastatina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SIMITRI 145/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

La administración concomitante de diltiazem y simvastatina produjo un aumento de 2.7 veces en la exposición al ácido de simvastatina, quizá por la inhibición de CYP3A4.

La administración concomitante de verapamilo y simvastatina elevó 2.3 veces la exposición plasmática al ácido de simvastatina, lo que tal vez se debió en parte a la inhibición de CYP3A4.

Por lo tanto, la dosis de Simitri no debe ser mayor de 145 mg/20 mg al día en pacientes que toman amiodarona, amlodipina, diltiazem o verapamilo.

Otras estatinas y fibratos

El gemfibrozilo aumenta 1.9 veces el AUC del ácido de simvastatina, tal vez por la inhibición de la vía de glucuronidación. El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta de manera significativa con el uso concomitante de gemfibrozilo y simvastatina. El riesgo de rabdomiólisis también aumenta en pacientes que reciben al mismo tiempo otros fibratos o estatinas. Por lo tanto, está contraindicada la administración concomitante de Simitri con gemfibrozilo, otros fibratos o estatinas (véase la sección 4.3).

Niacina (ácido nicotínico)

Hay reportes de casos de miopatía y rabdomiólisis vinculados con la administración concomitante de estatinas y niacina (ácido nicotínico) en dosis modificadoras de lípidos (≥ 1 g/día), sabiendo que la niacina y las estatinas pueden causar miopatía cuando se administran solas.

Los médicos que consideran el tratamiento combinado con Simitri y una dosis modificadora de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina (ácido nicotínico) o medicamentos que contienen niacina deben sopesar con cuidado los beneficios y riesgos potenciales, y deben vigilar de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de dolor, sensibilidad o debilidad musculares, sobre todo durante los primeros meses del tratamiento y cuando se incrementa la dosis del medicamento.

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis, se eleva con la administración concomitante de ácido fusídico sistémico y estatinas. Su empleo concomitante eleva las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos. Todavía se desconoce el mecanismo de esta interacción (si es farmacodinámica, farmacocinética o de ambos tipos). Hay reportes de rabdomiólisis (incluso algunas muertes) en pacientes tratados con esta combinación.

Si es necesario el tratamiento con ácido fusídico, el tratamiento con Simitri debe suspenderse durante el tiempo que se use el ácido fusídico. (Véase también sección 4.4).

Jugo de pomelo

El jugo de pomelo inhibe la isoenzima CYP3A4. La ingestión de grandes cantidades (más de 1 litro al día) de jugo de pomelo y simvastatina produjo un aumento de siete veces en la exposición plasmática al ácido de simvastatina. La ingestión de 240 ml de jugo de pomelo en la mañana y simvastatina en la noche también aumentó 1.9 veces la exposición plasmática al ácido de simvastatina. Por lo tanto, debe evitarse el consumo de jugo de pomelo durante el tratamiento con Simitri.

Colchicina

Existen reportes de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y simvastatina en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda vigilancia clínica estrecha de los pacientes que toman colchicina y Simitri.

Antagonistas de vitamina K

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIMITRI 145/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

El fenofibrato y la simvastatina intensifican los efectos de los antagonistas de la vitamina K y pueden aumentar el riesgo de hemorragia. Se recomienda reducir la dosis de los anticoagulantes orales en un tercio al inicio del tratamiento y luego ajustar de manera gradual con base en el INR (*International Normalised Ratio*), de ser necesario. El INR debe calcularse antes de iniciar y con la frecuencia suficiente durante el tratamiento inicial para asegurar que no haya alteraciones significativas del INR. Una vez que se documenta el INR estable, puede vigilarse a los intervalos recomendados para pacientes con esos anticoagulantes orales. Si la dosis de Simitri se cambia o suspende, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con Simitri no se relaciona con hemorragia en pacientes que no toman anticoagulantes.

Glitazonas

Hay algunos reportes de casos de reducción paradójica reversible del HDL-C durante la administración concomitante de fenofibrato y glitazonas. Por lo tanto, se recomienda vigilar el HDL-C si Simitri se administra junto con una glitazona, y suspender alguno de los fármacos si el HDL-C es demasiado bajo.

Rifampicina

Como la rifampicina es un inductor potente de CYP3A4 que interfiere con el metabolismo de simvastatina, los pacientes que reciben un régimen prolongado de rifampicina (p. ej., tratamiento de tuberculosis) pueden tener pérdida de la eficacia de simvastatina. En voluntarios sanos, la exposición plasmática al ácido de simvastatina se redujo en 93% con la administración concomitante de rifampicina.

Efectos en la farmacocinética de otros medicamentos

El fenofibrato y simvastatina no inhiben ni inducen CYP3A4. Por lo tanto, no se anticipa que Simitri influya en las concentraciones plasmáticas de las sustancias metabolizadas mediante CYP3A4.

El fenofibrato y simvastatina no son inhibidores de CYP2D6, CYP2E1 o CYP1A2. El fenofibrato es un inhibidor leve a moderado de CYP2C9 e inhibidor débil de CYP2C19 y CYP2A6.

Los pacientes con administración concomitante de Simitri y fármacos metabolizados por CYP2C19, CYP2A6 y en particular por CYP2C9 que tienen índice terapéutico estrecho deben vigilarse con cuidado y de ser necesario, se recomienda el ajuste de las dosis de estos fármacos.

Interacción entre simvastatina y fenofibrato

Los efectos de la administración repetida de fenofibrato en la farmacocinética de una dosis o múltiples dosis de simvastatina se investigaron en dos estudios pequeños (n=12) seguidos de uno más grande (n=85) en sujetos sanos.

En un estudio, el AUC del ácido de simvastatina (SVA), un metabolito activo relevante de la simvastatina, se redujo en 42% (90% CI 24%-56%) cuando una dosis única de 40 mg de simvastatina se combinó con la administración repetida de fenofibrato 160 mg. En el otro estudio [Bergman et al, 2004], la administración concomitante repetida de simvastatina 80 mg y fenofibrato 160 mg redujo en 36% el AUC de SVA (90% a 30%-42%). En el estudio más grande se observó una del 21% (90% CI 14%-27%) en el AUC de SVA después de la administración concomitante repetida de simvastatina 40 mg y fenofibrato 145 mg por la noche. Esto no tuvo diferencias significativas con la reducción del 29% (90% CI 22%-35%) en el AUC de SVA observada cuando la administración concomitante se hizo con 12 horas de diferencia: simvastatina 40 mg en la noche y fenofibrato 145 mg en la mañana.

No se ha investigado si el fenofibrato tiene efecto en otros metabolitos activos de simvastatina. Se desconoce el mecanismo de interacción exacto. En los datos clínicos disponibles, el efecto en la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIMITRI 145/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

reducción de LDL-C no se consideró significativamente distinto al de la simvastatina en monoterapia cuando se mide LDL-C al inicio del tratamiento.

La administración repetida de simvastatina 40 o 80 mg, la dosis más alta registrada, no afectó la concentración plasmática del ácido fenofibrato en el estado estable.

Las recomendaciones para prescripción respecto a las sustancias con interacciones se resumen en la tabla siguiente (véanse también las secciones 4.2 y 4.3).

Sustancias con interacción	Recomendaciones para prescripción
Inhibidores potentes de CYP3A4: Itraconazol Ketoconazol, fluconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa de HIV (p. ej., nelfinavir), nefazodona	Contraindicados con Simitri
Danazol Ciclosporina	Contraindicados con Simitri
Gemfibrozilo, otras estatinas y fibratos	Contraindicados con Simitri
Amiodarona, verapamilo, diltiazem, amlodipina	No rebasar una Comprimido de Simitri 145 mg/20 mg por día, a menos que el beneficio clínico rebase el riesgo. Contraindicado con Simitri 145 mg/40 mg
Niacina (ácido nicotínico) ≥ 1 g/día	Evitar con Simitri, a menos que el beneficio clínico rebase el riesgo Vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de dolor, sensibilidad o debilidad musculares
Ácido fusídico	Los pacientes deben vigilarse de cerca. Puede considerarse la suspensión temporal de Simitri
Jugo de pomelo	Evitar cuando se toma Simitri
Antagonistas de vitamina K	Ajustar la dosis de estos anticoagulantes orales según la vigilancia de INR
Glitazonas	Vigilar el HDL-C y suspender alguno de los tratamientos (glitazona o Simitri) si el HDL-C es demasiado bajo.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Simitri

Como la simvastatina está contraindicada en el embarazo (véase a continuación), Simitri está contraindicada durante el embarazo (véase la sección 4.3).

Fenofibrato

No existen datos suficientes sobre el uso de fenofibrato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales muestran efectos tóxicos embrionarios en las dosis del intervalo de toxicidad materna (véase la sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por lo tanto, el fenofibrato sólo debe usarse durante el embarazo después de una cuidadosa valoración del beneficio y el riesgo.

Simvastatina

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIMITRI 145/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

La simvastatina está contraindicada durante el embarazo. No se ha establecido su seguridad en mujeres embarazadas. El tratamiento materno con simvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato, que es un precursor en la biosíntesis del colesterol. Por estas razones, la simvastatina no debe usarse en mujeres embarazadas, que intentan embarazarse o con sospecha de embarazo. El tratamiento con simvastatina debe suspenderse durante todo el embarazo o hasta que se confirme que la mujer no está embarazada.

Lactancia

No se sabe si el fenofibrato, simvastatina y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Por lo tanto, Simitri está contraindicado durante la lactancia (véase la sección 4.3).

Fertilidad

Se han observado efectos reversibles en la fertilidad en animales (véase la sección 5.3). No hay datos clínicos sobre la fertilidad en relación con el uso de Simitri.

4.7 Efectos en la capacidad para conducir y operar maquinaria

El fenofibrato tiene influencia nula o insignificante en la capacidad para conducir y usar maquinaria. Hay informes raros de mareo en la experiencia posterior a la comercialización de simvastatina. Esta reacción adversa debe tomarse en cuenta cuando se conduzcan vehículos o se opere maquinaria durante el tratamiento con Simitri.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Simitri son el aumento de la creatinina sanguínea, infección de vías respiratorias altas, aumento del conteo plaquetario, gastroenteritis y aumento de la alanina aminotransferasa.

Tabla de reacciones adversas

Durante los estudios clínicos doble ciego de 24 semanas de duración, 1,237 pacientes recibieron tratamiento con fenofibrato y simvastatina concomitantes. En un análisis combinado de estos cuatro estudios, la tasa de suspensión debida a reacciones adversas surgidas durante el tratamiento fue 5.0% (51 sujetos de 1012) después de 12 semanas de tratamiento con fenofibrato y simvastatina 145 mg/20 mg por día, y 1.8% (4 sujetos de 225) después de 12 semanas de tratamiento con fenofibrato y simvastatina 145 mg/40 mg por día.

Las reacciones adversas surgidas durante el tratamiento reportadas en pacientes que recibieron administración concomitante de fenofibrato y simvastatina se listan a continuación por clase de sistema-órgano y frecuencia.

Las reacciones adversas de Simitri concuerdan con las conocidas para sus dos sustancias activas: fenofibrato y simvastatina.

Las frecuencias de reacciones adversas se clasifican según lo siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy rara ($< 1/10,000$) y desconocida (no puede calcularse con base en los datos disponibles).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SIMITRI 145/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Reacciones adversas observadas con la administración concomitante de fenofibrato y simvastatina (Simitri)

Clase de sistema orgánico	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección de vía respiratoria superior, gastroenteritis	Frecuente
Trastornos sanguíneos y linfáticos	Aumento de cuenta plaquetaria	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Aumento de alanina aminotransferasa	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis y eccema	Infrecuente
Investigaciones	Aumento de creatinina sanguínea (véanse secciones 4.3 y 4.4)	Muy frecuente

Descripción de algunas reacciones adversas

Aumento de creatinina sanguínea: 10% de los pacientes tuvieron un incremento en la creatinina inicial mayor a 30 $\mu\text{mol/L}$ con la administración concomitante de fenofibrato y simvastatina, frente a 4.4% con estatina en monoterapia. El 0.3% de los pacientes con administración concomitante tuvieron incrementos clínicos relevantes de la creatinina hasta valores $>200 \mu\text{mol/l}$.

Información adicional sobre las sustancias activas individuales de la combinación en dosis fija

A continuación se listan las reacciones adversas adicionales del uso de los medicamentos que contienen simvastatina o fenofibrato observadas en estudios clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización que podrían ocurrir con Simitri. Las categorías de frecuencia se basan en la información disponible en el Resumen de Características del Producto de simvastatina y fenofibrato disponibles en la UE.

Clase de sistema orgánico	Reacciones adversas (fenofibrato)	Reacciones adversas (simvastatina)	Frecuencia
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Descenso de hemoglobina Disminución de leucocitos		Rara
		Anemia	Rara
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad		Rara
Trastorno del metabolismo y nutrición		Diabetes mellitus****	Desconocida
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Muy raro
		Trastorno del sueño, incluidas pesadillas; depresión	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		Infrecuente
		Parestesia, mareo, neuropatía periférica	Rara
		Alteración o pérdida de la memoria	Rara
Trastornos vasculares	Tromboembolia (embolia pulmonar, trombosis venosa profunda)*		Infrecuente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIMITRI 145/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Clase de sistema orgánico	Reacciones adversas (fenofibrato)	Reacciones adversas (simvastatina)	Frecuencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		Enfermedad pulmonar intersticial	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Signos y síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, flatulencia)		Frecuente
	Pancreatitis*		Infrecuente
		Estreñimiento, dispepsia	Rara
Trastornos hepato biliares	Aumento de transaminasas		Frecuente
	Colelitiasis		Infrecuente
	Complicaciones de colestiasis (p. ej., colecistitis, colangitis, cólico biliar, etc.)		Desconocida
		Aumento de γ -glutamyltranspeptidasa	Rara
		Hepatitis, ictericia Insuficiencia hepática	Muy rara
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Reacciones cutáneas graves (p. ej., eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica, etc.)		Desconocida
	Hipersensibilidad cutánea (p. ej., exantema, prurito, urticaria)		Infrecuente
	Alopecia		Rara
	Reacciones de fotosensibilidad		Rara
		Síndrome de hipersensibilidad ***	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Trastornos musculares (p. ej., mialgia, miositis, espasmos musculares y debilidad)		Infrecuente
	Rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal (véase sección 4.4)		Rara
		Miopatía** Tendinopatía	Rara Desconocida
Trastornos del sistema	Disfunción sexual		Infrecuente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIMITRI 145/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Clase de sistema orgánico	Reacciones adversas (fenofibrato)	Reacciones adversas (simvastatina)	Frecuencia
reproductivo y mamarios		Disfunción eréctil	Desconocida
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		Astenia	Rara
Investigaciones	Aumento de homocisteína sanguínea (véase sección 4.4)*****		Muy frecuente
	Aumento de urea sanguínea		Rara
		Aumento de fosfatasa alcalina en sangre	Rara
		Aumento de creatina fosfocinasa sanguínea	Rara
		Aumento de hemoglobina glucosilada	Desconocida
	Aumento de glucosa sanguínea	Desconocida	

Descripción de algunas reacciones adversas*Pancreatitis*

* En el estudio FIELD, un estudio aleatorizado controlado con placebo realizado en 9795 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se observó un aumento significativo en los casos de pancreatitis en pacientes que recibieron fenofibrato, en comparación con los que recibieron placebo (0.8% vs 0.5%; p=0.031).

Tromboembolia

* En el estudio FIELD se informó un aumento significativo en la incidencia de embolia pulmonar (0.7% [32/4900 pacientes] en el grupo placebo frente a 1.1% [53/4895 pacientes] en el grupo con fenofibrato; p = 0.022) y un aumento no significativo en la trombosis venosa profunda (placebo: 1.0% [48/4900 pacientes] vs fenofibrato 1.4% [67/4895 pacientes]; p=0.074).

Miopatía

** En un estudio clínico, la miopatía fue un efecto frecuente en pacientes tratados con simvastatina 80 mg/día, en comparación con los pacientes tratados con 20 mg/día (1.0% vs 0.02%, respectivamente).

Síndrome de hipersensibilidad

*** Hay informes raros de un aparente síndrome de hipersensibilidad que incluye algunas de las manifestaciones siguientes: angioedema. Síndrome semejante al lupus, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de velocidad de eritrosedimentación (ESR), artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubor, disnea y malestar.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIMITRI 145/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Diabetes mellitus

****Diabetes mellitus: los pacientes con riesgo (glucosa en ayuno 5.6 a 6.9 mmol/L. BMI>30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deben mantenerse bajo vigilancia clínica y bioquímica según los lineamientos nacionales.

Aumento de la homocisteína sanguínea

**** En el estudio FIELD, el aumento promedio en la homocisteína sanguínea en pacientes tratados con fenofibrato fue 6.5 µmol/L, y fue reversible con la suspensión del fenofibrato.

Reporte de reacciones adversas sospechosas

Es importante el reporte de reacciones adversas sospechosas después de la autorización del medicamento. Permite la vigilancia continuada del balance entre beneficio y riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que informen sobre cualquier reacción adversa sospechosa.

4.9 Sobredosis

Simitri

No se conoce un antídoto específico. Si se sospecha sobredosis, debe iniciarse el tratamiento sintomático y las medidas de apoyo adecuadas, en caso necesario.

Fenofibrato

Sólo se han recibido informes de casos anecdóticos de sobredosis de fenofibrato. En la mayoría de los casos no se informaron síntomas de sobredosis. El fenofibrato no puede eliminarse por hemodiálisis.

Simvastatina

Se han reportado unos cuantos casos de sobredosis de simvastatina; la dosis máxima tomada fue 3.6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis. En tal caso, deben iniciarse medidas sintomáticas y de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sustancias modificadoras de lípidos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otras sustancias modificadoras de lípidos. Código ATC: C10BA04.

Mecanismo de acción

Fenofibrato

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

A través de la activación de PPAR α , el fenofibrato activa la síntesis de lipoproteína lipasa y reduce la síntesis de apoproteína CIII. La activación de PPAR α también incrementa la síntesis de apoproteínas AI y AII.

Simvastatina

Simvastatina, que es una lactona inactiva, se hidroliza en el hígado hasta el β -hidroxiácido activo correspondiente, que tiene actividad potente para inhibir la HMG-CoA reductasa (3 hidroxil-3 metilglutaril-

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SIMITRI 145/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

CoA reductasa). Esta enzima cataliza la conversión de HMG-CoA en mevalonato, un paso temprano y limitante del ritmo en la biosíntesis de colesterol.

Simitri:

Simitri contiene fenofibrato y simvastatina, que tienen distintos mecanismos de acción, como se describió antes.

Efectos farmacodinámicos*Fenofibrato*

Los estudios con fenofibrato en las fracciones de lipoproteína muestran descensos en los niveles de colesterol LDL y VLDL (VLDL-C). Las cifras de HDL-C a menudo aumentan. LDL, VLDL y los triglicéridos se reducen. El efecto general es un descenso en la proporción entre las lipoproteínas de baja y muy baja densidad y las lipoproteínas de alta densidad.

El fenofibrato también tiene efecto uricosúrico, lo que reduce la concentración de ácido úrico en cerca del 25%.

Simvastatina

Se ha demostrado que simvastatina reduce las concentraciones normales y altas de LDL-C. La LDL se forma a partir de la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y se cataboliza sobre todo mediante el receptor para LDL de alta afinidad. Es probable que el mecanismo del efecto reductor de LDL de la simvastatina incluya descenso de la concentración de VLDL-C e inducción del receptor para LDL, lo que disminuye la producción y aumenta el catabolismo de LDL-C. La apolipoproteína B también disminuye mucho durante el tratamiento con simvastatina. Además, la simvastatina induce un aumento moderado del HDL-C y reduce los TG plasmáticos. Como resultados de estos cambios, se reducen las proporciones entre TC y HDL-C, y entre LDL-C y HDL-C.

Simitri

Los efectos de la simvastatina y el fenofibrato son complementarios.

Eficacia clínica y seguridad*Simitri*

Se realizaron cuatro estudios clínicos pivotaes en el programa clínico. En total ingresaron 7,583 sujetos con dislipidemia mixta a un periodo de inducción con estatina de seis semanas. De estos, 2,474 sujetos se distribuyeron aleatoriamente para recibir 24 semanas de tratamiento; 1,237 sujetos recibieron fenofibrato y simvastatina concomitantes y 1,230 sujetos recibieron estatina en monoterapia, todos administrados por la noche.

Tipo y dosis de estatinas usadas

		Semana 0 a Semana 12		Semana 12 a Semana 24	
Estudio	Inducción con estatina por 6 semanas	Estatina en monoterapia	Fenofibrato/simvastatina en combinación	Estatina en monoterapia	Fenofibrato/simvastatina en combinación
0501	simvastatina	simvastatina	simvastatina 20 mg	simvastatina 40	simvastatina 40 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**SIMITRI 145/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

	20 mg	40 mg		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

Simitri 145 mg/40 mg

El estudio 0502 evaluó una dosis constante de la combinación fenofibrato-simvastatina y una estatina como comparador durante el periodo doble ciego de 24 semanas. El criterio primario de eficacia fue la superioridad de la combinación fenofibrato 145 y simvastatina 40 mg frente a la simvastatina 40 mg para disminuir TG y LDL-C, y para aumentar HDL-C a las 12 semanas.

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

La combinación F145/S40 fue superior a S40 para reducir el LDL-C sólo a las 24 semanas, desde una reducción adicional no significativa del 1.2% en el LDL-C a las 12 semanas hasta una reducción significativa del 7.2% a las 24 semanas.

Cambio porcentual en TG, LDL-C y HDL-C desde la línea basal a las 12 y 24 semanas				
Muestra de sujetos para análisis total				
Parámetro de lípidos (mmol/L)	Feno 145+Simva 40 (N=221)	Simva 40 (N=219)	Comparación de tratamiento*	Valor-P
Después de 12 semanas	Cambio %, media (SD)			
TG	-27.18 (36.18)	-0.74 (39.54)	-28.19 (-32.91, -23.13)	<0.001
LDL-C	-6.34 (23.53)	-5.21 (22.01)	-1.24 (-5.22, 2.7)	0.539
HDL-C	5.77 (15.97)	-0.75 (12.98)	6.46 (3.83, 9.09)	<0.001
Después de 24 semanas	Cambio %, media (SD)			
TG	-22.66 (43.87)	1.81 (36.64)	-27.56 (-32.90, -21.80)	<0.001
LDL-C	-3.98 (24.16)	3.07 (30.01)	-7.21 (-12.20, -2.21)	0.005
HDL-C	5.08 (16.10)	0.62 (13.21)	4.65 (1.88, 7.42)	0.001

*La comparación de tratamiento consiste en la diferencia entre las medias de LS para Feno 145 + Simva 40 y Simva 40, además del IC de 95% correspondiente.

Los resultados en los parámetros biológicos de interés a las 24 semanas se presentan en la tabla siguiente. F145/S40 mostraron superioridad estadísticamente significativa en todos los parámetros, salvo en el aumento de ApoAI.

ANCOVA (análisis de covarianza) del cambio porcentual en TC, no-HDL-C, ApoAI, ApoB, APoB/ApoAI y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIMITRI 145/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

fibrinógeno desde la valoración inicial a las 24 semanas – Muestra de sujetos para análisis completo					
Parámetro	Grupo terapéutico	N	Medias (SD)	Comparación de tratamiento*	Valor-P
TC (mmol/L)	Feno 145+ Simva 40 Simva 40	213 203	-4.95 (18.59) 1.69 (20.45)	-6.76 (-10.31, -3.20)	<0.001
Non-HDL-C (mmol/L)	Feno 145+ Simva 40 Simva 40	213 203	-7.62 (23.94) 2.52 (26.42)	-10.33 (-14.94, -5.72)	<0.001
Apo AI (g/L)	Feno 145+ Simva 40 Simva 40	204 194	5.79 (15.96) 4.02 (13.37)	2.34 (-0.32, 4.99)	0.084
Apo B (g/L)	Feno 145+ Simva 40 Simva 40	204 194	-2.95 (21.88) 6.04 (26.29)	-9.26 (-13.70, -4.82)	<0.001
Apo B/Apo AI	Feno 145+ Simva 40 Simva 40	204 194	-4.93 (41.66) 3.08 (26.85)	-8.29 (-15.18, -1.39)	0.019
Fibrinógeno* (g/L)	Feno 145+ Simva 40	202 192	-29 (0.04) 0.01 (0.05)	-0.30 (-0.41, -0.19)	<0.001

* La comparación de tratamiento consiste en la diferencia entre el LS-media para Feno 145 + Simva 40 y Simva 40, además del IC de 95% correspondiente. LS (media de cuadrados mínimos); SD (desviación estándar).

Simitri 145 mg/20 mg

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

Cambio porcentual medio desde la valoración inicial a las 12 semanas Muestra de sujetos para análisis completo				
Parámetro	Feno 145+Simva 20 (N=493) Media (SD)	Simva 40 (N=505) Media (SD)	Comparación de tratamiento	Valor-P
TG (mmol/L)	-28.20 (31.71)	-4.60 (40.92)	-26.27 (-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
Non-HDL-C (mmol/L)	-9.79 (21.32)	-9.79 (20.14)	-0.11 (-2.61, 2.39)	0.931
ApoAI (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/ApoAI	-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

* La comparación de tratamiento consiste en la diferencia entre el LS-media para Feno 145 + Simva 20 y Simva 40, además del IC de 95% correspondiente.

Después de las primeras 12 semanas de tratamiento, la combinación de fenofibrato 145 mg y simvastatina 20 mg mostró superioridad sobre simvastatina 40 mg para la reducción de TG y elevación de HDL-C, pero no cumplió los criterios de no inferioridad para LDL-C. La combinación de fenofibrato 145

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIMITRI 145/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

mg con simvastatina 20 mg mostró superioridad significativa en el aumento de ApoA1 y el descenso de fibrinógeno, en comparación con simvastatina 40 mg.

Estudio de apoyo

El estudio de lípidos *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) fue un estudio aleatorizado controlado con placebo en 5,518 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con fenofibrato además de simvastatina. El régimen con fenofibrato más simvastatina no mostró diferencias significativas en comparación con la simvastatina en monoterapia para el resultado primario compuesto de infarto miocárdico no letal, accidente vascular cerebral no letal y muerte cardiovascular (índice de riesgo inmediato [HR] 0.92, 95% IC 0.79-1.08. $p = 0.32$; reducción en el riesgo absoluto: 0.74%). En el subgrupo predeterminado de pacientes dislipidémicos, definidos como los que estaban en el tercil más bajo de HDL-C (≤ 34 mg/dl o 0.88 mmol/L) y el tercil más alto de TG (≥ 204 mg/dl o 2.3 mmol/L) en la valoración inicial, el tratamiento con fenofibrato más simvastatina mostró una reducción relativa de 31% en comparación con la simvastatina en monoterapia para el resultados primario compuesto (índice de riesgo inmediato [HR] 0.69, 95% IC 0.49-0.97, $p=0.03$; reducción en el riesgo absoluto: 4.95%). Otro análisis por subgrupo predeterminado identificó una interacción estadísticamente significativa de tratamiento por género ($p=0.01$) que indicaba un posible beneficio terapéutico del régimen combinado en varones ($p=0.037$), pero un riesgo potencialmente más alto del resultado primario en mujeres tratadas con la combinación en comparación con simvastatina en monoterapia ($p=0.069$). 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 pudo excluir un posible efecto nocivo en este subgrupo.

Población pediátrica

La European Medicines Agency dispensó la obligación de presentar los resultados de estudios con Simitri en todos los subgrupos de la población pediátrica en la dislipidemia combinada (véase la sección 4.2 para obtener información sobre el uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Simitri 145 mg/20 mg

Los índices entre medias geométricas y los IC a 90% para la comparación de AUC, AUC(0-t) y C_{max} de los metabolitos activos ácido fenofibrato y ácido de simvastatina de la combinación en dosis fija Simitri 145 mg/20 mg Comprimido y la administración concomitante de las Comprimidos separadas de 145 mg fenofibrato y 20 mg de simvastatina usadas en el programa clínico estuvieron dentro del intervalo de bioequivalencia del 80% a 125%.

La concentración plasmática máxima medio (C_{max}) del compuesto original inactivo simvastatina fue 2.7 ng/ml con la combinación en dosis fija Simitri 145 mg/20 mg y 3.9 ng/ml para la administración concomitante de las Comprimidos separadas de 145 mg fenofibrato y 20 mg simvastatina usadas en el programa clínico.

Los índices entre medias geométricas y los CI a 90% para la comparación de la exposición plasmática (AUC y AUC(0-t)) a simvastatina después de la administración de la combinación en dosis fija Simitri 145 mg/20 mg y después de la administración concomitante de las Comprimidos separadas 145 mg fenofibrato y 20 mg simvastatina usadas en el programa clínico estuvieron dentro del intervalo de bioequivalencia de 80% a 125%.

Simitri 145 mg/40 mg

Los índices de las medias geométricas y los IC a 90% para la comparación de AUC, AUC(0-t) y C_{max} de los metabolitos activos ácido fenofibrato y ácido de simvastatina, de la combinación en dosis fija Simitri 145 mg/40 mg y la administración concomitante de las Comprimidos separadas de 145 mg fenofibrato y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIMITRI 145/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

40 mg simvastatina usadas en el programa clínico estuvieron dentro del intervalo de bioequivalencia de 80% a 125%.

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de fenofibrato se alcanzan de 2 a 4 h después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas permanecen estables durante el tratamiento continuo en cualquier individuo determinado.

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

Contrario a las formulaciones previas de fenofibrato, la concentración plasmática máxima y la exposición total de esta formulación es independiente de la ingestión de alimento.

Un estudio del efecto del alimento con la administración de esta formulación de fenofibrato 145 mg Comprimidos a varones y mujeres sanos en ayuno y con una comida rica en grasa indicó que la exposición (AUC y C_{max}) al ácido fenofíbrico no se modifica con el alimento.

Por lo tanto, el fenofibrato en Simitri puede tomarse sin considerar las comidas.

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

La simvastatina es una lactona inactiva que se hidroliza con facilidad *in vivo* hasta el β-hidroxiácido correspondiente, un potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa. La hidrólisis ocurre principalmente en el hígado, el ritmo de la hidrólisis en el plasma humano es muy bajo.

La simvastatina se absorbe bien y experimenta una extracción hepática sustancial de primer paso. La extracción en el hígado depende del flujo sanguíneo hepático. El hígado es el principal sitio de acción de la forma activa. La disponibilidad del β-hidroxiácido para la circulación sistémica después de una dosis oral de simvastatina es menor al 5% de la dosis. La concentración plasmática máxima de inhibidores activos se alcanza 1-2 horas después de la administración de simvastatina. La ingestión concomitante de alimento no afecta la absorción.

La farmacocinética de dosis únicas y múltiples de simvastatina mostró que no se acumula el medicamento después de la dosificación múltiple.

Distribución

El ácido fenofíbrico se mantiene unido firmemente a la albúmina plasmática (más del 99%). La unión con proteína de la simvastatina y su metabolito activo es >95%.

Biotransformación y eliminación

Después de la administración oral, el fenofibrato se hidroliza con rapidez por acción de esterasas hasta el metabolito activo ácido fenofíbrico. No hay fenofibrato intacto detectable en el plasma. El fenofibrato no es sustrato de CYP3A4. El metabolismo microsomal hepático no está involucrado.

El fármaco se excreta sobre todo en la orina. Todo el fármaco se elimina en seis días. El fenofibrato se excreta sobre todo en forma de ácido fenofíbrico y su conjugado glucurónico. En pacientes ancianos, la depuración plasmática total aparente del ácido fenofíbrico no se modifica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIMITRI 145/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Los estudios cinéticos después de la administración de una sola dosis y del tratamiento continuo demostraron que el fármaco no se acumula. El ácido fenofibrato no se elimina por hemodiálisis.

Vida media plasmática promedio: la vida media de eliminación plasmática del ácido fenofibrato es cercana a 20 horas. La simvastatina es sustrato de CYP3A4. La simvastatina es captada de manera activa en los hepatocitos mediante el transportador OATP1B1. Los principales metabolitos de simvastatina presentes en el plasma humano son el β -hidroxiácido y cuatro metabolitos activos más. Después de una dosis oral de simvastatina radiactiva en el humano, 13% de la radiactividad se excretó en la orina y 60% en las heces en un lapso de 96 horas. La cantidad recuperada en las heces representa el medicamento absorbido, y equivale a lo excretado en la bilis y el medicamento no absorbido. Después de la inyección intravenosa del metabolito β -hidroxiácido, su vida media promedio fue de 1.9 horas. Se excretó sólo un promedio de 0.3% de la dosis intravenosa en la orina como inhibidores.

Los efectos de la administración repetida de fenofibrato en la farmacocinética de una dosis única o dosis repetidas de simvastatina se investigaron en dos pequeños estudios (n=12) seguidos de uno más grande (n=85) en sujetos sanos.

En un estudio, el AUC del ácido de simvastatina (SVA), un metabolito activo mayor de simvastatina, se redujo en 42% (CI 90% 24%-56%) cuando una dosis única de 40 mg de simvastatina se combinó con la administración repetida de fenofibrato 160 mg. En el otro estudio [Bergman et al, 2004], la administración concomitante repetida de simvastatina 80 mg y fenofibrato 160 mg redujo el AUC de SVA en 36% (CI 90% 30%-42%). En el estudio más grande se observó una reducción del 21% (IC 90% 14%-27%) en el AUC de SVA después de la administración concomitante de simvastatina 40 mg y fenofibrato 145 mg por la noche. Esto no mostró diferencias significativas respecto a la reducción de 29% (CI 90% 22%-35%) en el AUC de SVA observada cuando la administración concomitante se hizo con 12 horas de diferencia: simvastatina 40 mg por la noche y fenofibrato 145 mg en la mañana.

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

La administración repetida de simvastatina 40 u 80 mg, la dosis más alta registrada, no afectó los niveles plasmáticos de ácido fenofibrato en el estado estable.

Poblaciones especiales

Los portadores del alelo c.521T>C del gen *SLCO1B1* tienen menor actividad de OATP1B1. La exposición media (AUC) del metabolito activo principal, el ácido de simvastatina es de 120% en portadores heterocigóticos (CT) del alelo C y de 221% en los portadores homocigóticos (CC) con respecto a la de pacientes que tienen el genotipo más frecuente (TT). El alelo C tiene una frecuencia del 18% en la población europea. Los pacientes con polimorfismo de *SLCO1B1* tienen riesgo de mayor exposición a simvastatina, lo que elevaría el riesgo de rhabdomiólisis (véase la sección 4.4).

5.3 Datos de seguridad preclínica

No se han realizado estudios preclínicos con la combinación en dosis fija Simitri.

Fenofibrato

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SIMITRI 145/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

En un estudio preclínico oral de tres meses en ratas con ácido fenofibrato, el metabolito activo del fenofibrato, la toxicidad para los músculos esqueléticos (sobre todo los ricos en fibras tipo I de oxidación lenta) y degeneración cardíaca, se observaron anemia y pérdida del peso corporal con niveles de exposición ≥ 50 veces la exposición humana para la toxicidad muscular esquelética y >15 veces para la toxicidad cardíaca.

Se observaron úlceras y erosiones reversibles en el tubo digestivo de perros tratados por tres meses con exposiciones casi siete veces el AUC clínica.

Los estudios de mutagenicidad del fenofibrato fueron negativos.

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

Los estudios en ratones, ratas y conejos no revelaron algún efecto teratogénico. Los efectos embriotóxicos se observaron con dosis en el intervalo de toxicidad materna. Con las dosis altas se observaron prolongación de la gestación y dificultades durante el parto.

No se detectaron efectos en la fertilidad en estudios preclínicos de toxicidad reproductiva realizados con fenofibrato. Sin embargo, se observaron hipospermia reversible y vacuolización testicular, así como inmadurez de los ovarios en un estudio de toxicidad con dosis repetidas de ácido fenofibrato en perros jóvenes.

Simvastatina

Con base en los estudios convencionales en animales referentes a la farmacodinámica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad, no existen otros riesgos anticipados para el paciente basados en el mecanismo farmacológico. Con la dosis máxima tolerada en ratas y conejos, la simvastatina no produjo malformaciones fetales ni tuvo efectos en la fertilidad, función reproductiva o desarrollo neonatal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del Comprimido:

Simitri 145 mg/20 mg y Simitri 145 mg/40 mg

Incluir listado de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario.

Recubrimiento:

Simitri 145 mg/20 mg

Incluir listado de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario.

Simitri 145 mg/40 mg

Incluir listado de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario.

6.2 Incompatibilidades

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SIMITRI 145/20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

No aplicable.

6.3 Caducidad

Indicar periodo de eficacia según lo autorizado en el registro sanitario.

6.4 Almacenaje

Indicar condiciones de almacenamiento según lo autorizado en el registro sanitario,

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Blísteres aluminio/aluminio
Tamaños del envase: 10, 30, 90 comprimidos recubiertos.

6.6 Precauciones especiales para su eliminación y otro manejo

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