

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cholib 145 mg/20 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 145 mg фенофибрат (fenofibrate) и 20 mg симвастатин (simvastatin).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Една филмирана таблетка съдържа 160,1 mg лактоза (като монохидрат), 145 mg захароза, 0,7 mg лецитин (получен от соя (E322)) и 0,17 mg сънсет жълто FCF (E110).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Овална, двойноизпъкнала, жълтокафява, филмирана таблетка със скосени ръбове и надпис 145/20 от едната страна. Размерите са приблизително 19,3 x 9,3 mm и теглото на таблетката е около 734 mg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Cholib е показан като адювантно лечение към диетичния режим и физическите упражнения при възрастни пациенти с висок сърдечносъдов риск със смесен тип дислипидемия, за намаляване на триглицеридите и повишаване на нивата на HDL-C, когато нивата на LDL-C се контролират адекватно със съответната доза симвастатин като монотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Вторичните причини за хиперлипидемия, като например: неконтролиран захарен диабет тип 2, хипотиреозидизъм, нефротичен синдром, диспротеинемия, обструктивна чернодробна болест, медикаментозно лечение (като например перорални естрогени), алкохолизъм, трябва да бъдат адекватно лекувани преди да се мисли за лечение с Cholib и пациентите трябва да бъдат поставени на стандартна диета за намаляване на холестерола и триглицеридите, която трябва да продължи по време на лечението.

Дозировка

Препоръчителната доза е една таблетка дневно. Трябва да се избягва сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

Отговорът на лечението трябва да се следи чрез определяне на стойностите на серумните липиди (общ холестерол (TC), LDL-C, триглицериди (TG)).

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Не е необходимо коригиране на дозата. Препоръчва се обичайната доза, освен при намалена бъбречна функция с изчислена скорост на гломерулна филтрация < 60 ml/min/1,73 m², в които случаи Cholib е противопоказан (вж. точка 4.3).

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Cholib е противопоказан при пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност, при които изчислената скорост на гломерулна филтрация е $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (вж. точка 4.3).

Cholib трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с лека бъбречна недостатъчност, при които изчислената скорост на гломерулна филтрация е 60 до $89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (вж. точка 4.4).

Пациенти с нарушена чернодробна функция

Cholib не е проучван при пациенти с нарушена чернодробна функция, поради което е противопоказан при тази популация (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Cholib е противопоказан при деца и юноши на възраст до 18 години (вж. точка 4.3).

Съпътстваща терапия

При пациенти, които приемат продукти, съдържащи елбасвир или grazoprevir, едновременно с Cholib, дозата на симвастатин не трябва да превишава 20 mg/ден. (Вижте точки 4.4 и 4.5.)

Начин на приложение

Всяка таблетка трябва да се гълта цяла с чаша вода. Таблетките не трябва да се разтрошават или дъвчат. Могат да се приемат със или без храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, фъстъци, соя или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 (вж. също точка 4.4)
- Известна фотоалергия или фототоксична реакция по време на лечение с фибрати или кетопрофен
- Активно чернодробно заболяване или необяснимо устойчиво повишение на серумните трансаминази
- Известно заболяване на жлъчния мехур
- Хроничен или остър панкреатит с изключение на остър панкреатит, дължащ се на тежка хипертриглицеридемия
- Умерено до тежко нарушение на бъбречната функция (изчислена скорост на гломерулна филтрация $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)
- Съпътстващо приложение на мощни СУРЗА4 инхибитори (средства, които повишават АУС приблизително 5 пъти или повече) (напр. итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, HIV протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), боцепревир, телапревир, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и лекарствени продукти, съдържащи кобицистат) (вж. точки 4.4 и 4.5)
- Съпътстващо приложение на гемфиброзил, циклоспорин или даназол (вж. точки 4.4 и 4.5)
- Съпътстващо приложение на глекапревир/пибрентасвир (вж. точка 4.5)
- Педиатрична популация (възраст под 18 години)
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6)
- Индивидуална анамнеза за миопатия и/или рабдомиолиза със статин и/или фибрати или потвърдено повишаване на креатин фосфокиназата с повече от 5 пъти над горната граница на нормата (ГГН) при предходно лечение със статини (вж. точка 4.4)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Мускули

Токсичност за скелетната мускулатура, включително редки случаи на рабдомиолизма със или без бъбречна недостатъчност, е била съобщена при приложение на намаляващи липидите вещества, като фибрати и статини. Известно е, че рискът от миопатия при статините и фибратите е свързан с дозата на всеки един от компонентите и с вида на фибрата.

Намалена функция на транспортни протеини

Намалената функция на чернодробните транспортни протеини OATP може да увеличи системната експозиция на симвастатин и да увеличи риска от миопатия и рабдомиолиза. Намалената функция може да настъпи като резултат от инхибиране на взаимодействащи си лекарства (например циклоспорин) или при пациенти, които са носители на генотип SLCO1B1 c.521T>C.

Пациентите носители на генния алел SLCO1B1 (c.521T>C), кодиращ по-малко активния протеин OATP1B1, са с повишена системна експозиция на симвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът от свързаната с висока доза (80 mg) симвастатин миопатия общо е около 1 %, без генетично изследване. Въз основа на проучването SEARCH, при носителите на хомозиготния алел С (наричани също така CC), лекувани с 80 mg, рискът от миопатия е 15% в рамките на една година, докато рискът при носителите на хетерозиготния алел С (СТ) е 1,5%. При пациенти, носители на най-честия генотип (ТТ), съответният риск е 0,3% (вж. точка 5.2).

Имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ)

Получени са редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ) – автоимунна миопатия, свързана с употребата на статини. ИМНМ се характеризира с: проксимална мускулна слабост и повишена серумна креатин киназа, които персистират въпреки прекратяване на лечението със статини; положителен резултат за анти-HMG CoA редуктаза антитяло; мускулна биопсия, показваща некротизираща миопатия; и подобрение с имunosupresиращи средства. Възможно е да е необходимо допълнително невромускулно и серологично изследване. Възможно е да се налага лечение с имunosupresиращи средства. Обмислете внимателно риска от ИМНМ преди започване на друг статин. Ако се започне лечение с друг статин, следете за признаци и симптоми на ИМНМ.

Мерки за намаляване на риска от миопатия, причинена от взаимодействие между лекарствени продукти

Рискът от токсичност за мускулите може да се повиши, ако Cholib се прилага с друг фибрат, статин, ниацин, фузидова киселина или други специфични прилагани съпътстващо вещества (за специфични взаимодействия, вж. точка 4.5). Лекарите, които възнамеряват да приложат комбинирано лечение с Cholib и модифициращи липидите дози (≥ 1 g/ден) от ниацин (никотинова киселина) или лекарствени продукти, съдържащи ниацин, трябва внимателно да преценят евентуалните ползи спрямо рисковете и да следят внимателно пациентите за всякакви признаци и симптоми на мускулни болки, болезненост или слабост в мускулите, особено в началните месеци на лечението и при повишаване на дозата на някой от двата продукта.

Рискът от миопатия и рабдомиолиза е значимо по-висок при съпътстваща употреба на симвастатин с мощни инхибитори на (CYP) 3A4 (вж. точки 4.3 и 4.5).

Симвастатин е субстрат на ефлуксияния транспортер на устойчив протеин на рак на гърдата (Breast Cancer Resistant Protein, BCRP). Съпътстващото приложение на продукти, инхибитори на BCRP (напр. елбасвир и grazoprevir), може да доведе до повишени плазмени концентрации на симвастатин и повишен риск от миопатия, следователно трябва да се обмисли коригиране на дозата на симвастатин в зависимост от предписаната доза. Съпътстващото приложение на елбасвир и grazoprevir със симвастатин не е проучено, но дозата на симвастатин не трябва да превишава 20 mg дневно при пациенти, които получават съпътстващо лечение с продукти, съдържащи елбасвир или grazoprevir (вж. точка 4.5).

Рискът от миопатия се повишава от високи нива на инхибиторна активност на HMG CoA редуктаза в плазмата (т.е. повишени плазмени нива на симвастатин и симвастатинова киселина), които могат да се дължат отчасти на взаимодействия с лекарства, които повлияват метаболизма и/или транспортните пътища на симвастатин (вижте точка 4.5).

Cholib не трябва да се прилага съвместно с фузидова киселина. Има съобщения за рабдомиолиза (включително някои случаи с летален край) при пациенти, получаващи статин в комбинация с фузидова киселина (вж. точка 4.5). При пациентите, за които е прието, че системният прием на фузидова киселина е от съществено значение, лечението със статини трябва да се спре за целия период на лечение с фузидова киселина. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно съвет от лекар, ако получат някакви симптоми на мускулна слабост, болка или болезненост.

Лечението със статини може да започне отново седем дни след приема на последната доза фузидова киселина. При извънредни обстоятелства, когато е необходимо продължително системно приложение на фузидова киселина, например, при тежки инфекции, нуждата от съвместно приложение на Cholib и фузидова киселина трябва да се обмисли индивидуално при всеки пациент и под внимателно медицинско наблюдение.

Съобщава се за случаи на миопатия и/или рабдомиолиза при съпътстващо приложение на инхибитори на HMG-CoA редуктаза (напр. симвастатин) и даптомицин. Трябва да се обръща особено внимание при предписване на инхибитори на HMG-CoA редуктаза с даптомицин, тъй като всяко от средствата може да причини миопатия и/или рабдомиолиза при самостоятелно приложение. Трябва да се обмисли временно прекъсване на приема на Cholib при пациенти, приемащи даптомицин, освен ако ползите от съпътстващото приложение превишават риска. Вижте кратката характеристика на продукта на даптомицин за допълнителна информация за това потенциално взаимодействие с инхибитори на HMG-CoA редуктаза (напр. симвастатин), както и за допълнителни насоки относно проследяването (вж. точка 4.5.).

Измерване на креатин киназата

Креатин киназата не трябва да се измерва след голямо физическо натоварване или в присъствието на някаква друга правдоподобна причина за повишаване на креатин киназата, тъй като това прави трудно интерпретирането на резултатите. Ако нивата на креатин киназата са значимо повишени в сравнение с изходно ниво ($> 5 \times \text{ГН}$), нивата трябва да се изследват повторно след 5 до 7 дни, за да се потвърдят резултатите.

Преди лечението

Всички пациенти, при които започва лечение или се увеличава дозата на симвастатин, трябва да бъдат информирани за риска от миопатия и да получат указания да съобщават незабавно за всички необясними мускулни болки, болезненост и слабост.

Необходимо е повишено внимание при пациенти с рискови фактори за рабдомиолиза, които съществуват от преди приложение то на дозите. За да се разполага с утвърдена референтна стойност на изходно ниво, нивата на креатин киназата трябва да се измерят преди започване на лечението в следните случаи:

- Старческа възраст ≥ 65 години
- Женски пол
- Нарушена бъбречна функция
- Неконтролиран хипотиреоидизъм
- Хипоалбуминемия
- Лична или фамилна анамнеза за наследствени заболявания на мускулите
- Анамнеза за мускулна токсичност от статин или фибрат
- Злоупотреба с алкохол

В тези случаи, рискът от лечението трябва да се прецени във връзка с възможните ползи и се препоръчва клинично проследяване.

За да се утвърди референтна стойност на изходно ниво, трябва да се измерят нивата на креатин фосфокиназата, като се препоръчва клиничното им проследяване.

Ако пациентът е имал в миналото мускулно нарушение по време на прием на фибрат или статин, трябва да се действа предпазливо при започване на лечение с друг представител от същия клас лекарствени продукти. Ако нивата на креатин киназата са значимо повишени на изходно ниво ($> 5 \times \text{ГГН}$), лечението не трябва да се започва.

При подозрение за миопатия поради някаква друга причина, лечението трябва да се спре.

Лечението с Cholib трябва да се спре временно за няколко дни при голяма планова операция или при наслагване на друго основно заболяване или хирургична намеса.

Чернодробни нарушения

За повишаване на нивата на трансаминазите се съобщава при някои пациенти, лекувани със симвастатин или фенофибрат. В повечето случаи нарастването е преходно, незначително и асимптомно, без нужда от спиране на лечението.

Нивата на трансаминазите трябва да се проследяват преди започване на лечението, на всеки 3 месеца през първите 12 месеца от лечението и периодично след това. Трябва да се обръща внимание на пациенти, при които се повишават нивата на трансаминазите, като лечението трябва да се спре, ако нивата на аспартат аминотрансферазата (AST), известна също и като серумна глутамат оксалацетат трансаминаза (SGOT) и аланин аминотрансферазата (ALT), известна също и като серумна глутамат пируват трансаминаза (SGPT), се повишат с повече от 3 пъти над горната граница на нормата.

При поява на симптоми, показателни за хепатит (например, жълтеница, сърбеж) и потвърждаване на диагнозата чрез лабораторни изследвания, лечението с Cholib трябва да бъде спряно.

Cholib трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които консумират значително количество алкохол.

Панкреатит

За панкреатит се съобщава при пациенти, приемащи фенофибрат (вж. точки 4.3 и 4.8). Тези случаи може би отразяват липса на ефикасност при пациенти с тежка хипертриглицеридемия, индуцирано повишаване на панкреатичните ензими или вторично явление, което се медира от камъни в жлъчните пътища или образуването на отлагания със запушване на общия жлъчен канал.

Бъбречна функция

Cholib е противопоказан при умерено до тежко увреждане на бъбречната функция (вж. точка 4.3).

Cholib трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с лека бъбречна недостатъчност, при които изчислената скорост на гломерулна филтрация е 60 до 89 ml/min/1,73 m² (вж. точка 4.2).

Съобщава се за обратимо повишаване на серумния креатинин при пациенти, получаващи фенофибрат като монотерапия или приложен съвместно със статини. Повишаването на серумния креатинин обикновено е със стабилни във времето стойности без данни за продължаващо повишаване на серумния креатинин при дългосрочно лечение и след спиране на лечението има тенденция за възстановяване до изходно ниво.

В условията на клинични изпитвания, 10% от пациентите имат повишаване на креатинина от изходно ниво с повече от 30 $\mu\text{mol/l}$ при съпътстващо приложение на фенофибрат и симвастатин в сравнение с 4,4% при монотерапия със симвастатин. 0,3% от пациентите, при които лекарствата са съпътстващо приложени, имат клинично значимо повишаване на нивото на креатинина до стойности $> 200 \mu\text{mol/l}$

Лечението трябва да се спре в случай на ниво на креатинина 50% над горната граница на нормата. Препоръчва се креатининът да се измерва през първите 3 месеца след започване на лечението, а след това - периодично.

Интерстициална белодробна болест

Случаи на интерстициална белодробна болест са съобщени при някои статини и при фенофибрат, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.8). Проявите могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошено общо здравословно състояние (умора, загуба на тегло и висока температура). Ако има подозрения, че даден пациент е развил интерстициална белодробна болест, лечението с Cholib трябва да бъде спряно.

Захарен диабет

Някои доказателства подсказват, че статините, като клас лекарствени средства, повишават кръвната глюкоза и при някои пациенти с висок риск от захарен диабет в бъдеще могат да предизвикат такива нива на хипергликемия, за които са подходящи формалните грижи за диабетноболни. Над този риск обаче надделява намаляването на съдовия риск от действието на статините, поради което няма причина за спиране на лечението със статини. Рисковите пациенти (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат проследявани както клинично, така и биохимично съгласно националните ръководства.

Венозни тромбемболични събития

При клиничното изпитване FIELD се съобщава за статистически значимо повишаване на честотата на белодробна емболия (0,7% в плацебо групата в сравнение с 1,1% в групата на фенофибрат; p=0,022) и статистически незначимо повишаване на дълбоката венозна тромбоза (плацебо 1,0%, 48/4900 пациенти в сравнение с фенофибрат 1,4% (67/4895); p=0,074). Повишеният риск от случаи на венозна тромбоза може да е свързан с повишените нива на хомоцистеин - рисков фактор за тромбоза, както и с други неопределени фактори. Клиничната значимост на този факт е неясна. Ето защо, трябва да се действа с повишено внимание при пациенти с анамнеза за белодробна емболия.

Миастения гравис

В няколко случая се съобщава, че статините индуцират *de novo* или влошават вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приложението на Cholib трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

Помощни вещества

Тъй като този лекарствен продукт съдържа лактоза, пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит и глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Тъй като този лекарствен продукт съдържа захароза, пациенти с рядко срещани наследствени проблеми на фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност, не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на една таблетка, т.е. практически не съдържа натрий..

Този лекарствен продукт съдържа сънсет жълто FCF (E110), което може да предизвика алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с Cholib.

Взаимодействия, отнасящи се до монотерапията

Инхибитори на CYP 3A4

Симвастатин е субстрат на цитохром P450 3A4.

Множество механизми могат да допринасят за потенциалните взаимодействия с инхибиторите на HMG Co-A редуктаза. Лекарства или билкови продукти, които инхибират определени ензими (напр. CYP3A4) и/или транспортни (напр. OATP1B) пътища, могат да повишат плазмените концентрации на симвастатин и симвастатинова киселина и могат да доведат до повишен риск от миопатия/рабдомиолиза.

Мощните инхибитори на цитохром P450 3A4 повишават риска от миопатия и рабдомиолиза чрез повишаване на инхибиторната активност на HMG-CoA редуктазата в плазмата по време на лечение със симвастатин. Сред тези инхибитори са итраконазол, кетоконазол, посаконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), кобицистат и нефазодон.

Комбинацията с итраконазол, кетоконазол, посаконазол, HIV протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), кобицистат, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон е противопоказана (вж. точка 4.3). Ако лечението с итраконазол, кетоконазол, посаконазол, еритромицин, кларитромицин или телитромицин е неизбежно, терапията с Cholib трябва да бъде отменена, докато трае курсът на лечение. Необходимо е повишено внимание при комбинирането на Cholib с други по-слаби инхибитори на CYP 3A4: флуконазол, верапамил или дилтиазем (вж. точки 4.3 и 4.4).

Консултирайте се с информацията за предписване за всички съпътстващо използвани лекарства, за да получите повече информация за потенциалните им взаимодействия със симвастатин и/или потенциала за промени в ензимите или транспортерите и възможните корекции на дозата и схемите.

Даназол

Рискът от миопатия и рабдомиолиза е по-висок при съпътстващо приложение на даназол със симвастатин. Дозата на симвастатин не трябва да надвишава 10 mg дневно при пациенти, приемащи даназол. Поради това, съпътстващото приложение на Cholib с даназол е противопоказано (вж. точка 4.3).

Циклоспорин

Рискът от миопатия/рабдомиолиза е по-висок при съпътстващо приложение на циклоспорин със симвастатин. Въпреки, че механизмът не е напълно изяснен, установено е, че циклоспорин повишава плазмената експозиция (AUC) на симвастатинова киселина, вероятно поради частично инхибиране на CYP 3A4 и OATP-1B1 транспортера. Тъй като дозата на симвастатин не трябва да надвишава 10 mg дневно при пациенти, приемащи циклоспорин, съпътстващото приложение на Cholib с циклоспорин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Амиодарон, амлодипин, дилтиазем и верапамил

Рискът от миопатия и рабдомиолиза е по-висок при съпътстващо приложение на амиодарон, амлодипин, дилтиазем или верапамил със симвастатин 40 mg дневно.

В условията на клинично изпитване, за миопатия се съобщава при 6% от пациентите, приемащи симвастатин 80 mg и амиодарон, в сравнение с 0,4% при пациентите, приемащи само 80 mg симвастатин.

съпътстващото приложение на амлодипин и симвастатин е довело до повишаване на експозицията на симвастатинова киселина с 1,6 пъти.

съпътстващото приложение на дилтиазем и симвастатин е довело до повишаване на експозицията на симвастатинова киселина с 2,7 пъти, вероятно поради инхибиране на CYP 3A4.

съпътстващото приложение на верапамил и симвастатин е довело до повишаване на плазмената експозиция на симвастатинова киселина с 2,3 пъти, вероятно отчасти поради инхибиране на CYP 3A4.

Поради това, дозата на Cholib не трябва да надвишава 145 mg/20 mg дневно при пациенти, които приемат амиодарон, амлодипин, дилтиазем или верапамил.

Инхибитори на устойчив протеин на рак на гърдата (BCRP)

Съпътстващото приложение на лекарствени продукти, инхибитори на BCRP, включително продукти, съдържащи елбасвир или grazoprevir, може да доведе до повишени плазмени концентрации на симвастатин и повишен риск от миопатия (вж. точки 4.2 и 4.4).

Съпътстващата употреба на симвастатин с рибоциклиб трябва да се избягва.

Съпътстващото приложение на симвастатин с палбоциклиб не се препоръчва, тъй като може да увеличи риска от рабдомиолиза.

Други статини и фибрати

Гемфиброзил повишава AUC на симвастатинова киселина с 1,9 пъти, вероятно поради инхибиране на пътя на глюкурониране. Рискът от миопатия и рабдомиолиза е значимо по-висок при съпътстващо приложение на гемфиброзил със симвастатин. Рискът от рабдомиолиза също е повишен при пациенти, които получават съпътстващо лечение с други фибрати или статини. Поради това, съпътстващото приложение на Cholib с гемфиброзил, с други фибрати или статини е противопоказано (вж. точка 4.3).

Ниацин (никотинова киселина)

Случаи на миопатия/рабдомиолиза се свързват с съпътстващото приложение на статини и ниацин (никотинова киселина) в модифициращи липидите дози (≥ 1 g/ден), като се знае, че ниацинът и статините могат да причиняват миопатия и когато се прилагат поотделно.

Лекарите, които възнамеряват да приложат комбинирано лечение с Cholib и модифициращи липидите дози (≥ 1 g/ден) ниацин (никотинова киселина) или лекарствени продукти, съдържащи ниацин, трябва внимателно да преценят евентуалните ползи и рискове и да проследяват внимателно пациентите за всякакви признаци и симптоми на мускулна болка, болезненост или слабост, особено в началните месеци на лечението и при повишаване на дозата на някой от двата продукта.

Фузидова киселина

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се повиши поради съпътстващото системно приложение на фузидова киселина със статини. Съвместното приложение на тази комбинация може да причини повишаване на плазмените концентрации и на двете вещества. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е от фармакодинамичен или фармакокинетичен тип или от двата типа) засега е неизвестен. Има съобщения за рабдомиолиза (включително някои случаи с летален край) при пациенти, получаващи тази комбинация.

Ако е необходимо лечение с фузидова киселина, лечението с Cholib трябва да бъде спряно за целия период на терапията с фузидова киселина. (Вижте също и точка 4.4).

Сок от грейпфрут

Сокът от грейпфрут инхибира CYP 3A4. съпътстващото приемане на големи количества (над 1 литър дневно) сок от грейпфрут и симвастатин води до повишаване на плазмената експозиция на симвастатинова киселина със 7 пъти. Приемането на 240 ml сок от грейпфрут сутрин и симвастатин вечер също води до повишаване на плазмената експозиция на симвастатинова киселина с 1,9 пъти. Поради това трябва да се избягва консумацията на сок от грейпфрут по време на лечението с Cholib.

Колхицин

Има съобщения за миопатия и рабдомиолиза при съпътстващо приложение на колхицин и симвастатин при пациенти с бъбречна недостатъчност. Поради това се препоръчва внимателно клинично проследяване на пациентите, които приемат колхицин и Cholib.

Далтомицин

Трябва да се обмисли временно прекъсване на приема на симвастатин при пациенти, приемащи далтомицин, освен ако ползите от съпътстващото приложение не надвишават риска (вж. точка 4.4).

Антагонисти на витамин К

Фенофибрат и симвастатин усилват ефектите на антагонистите на витамин К и може да повишат риска от кървене. Препоръчва се дозата на тези перорални антикоагуланти да бъде намалена до една трета в началото на лечението и след това постепенно да бъде коригирана, ако е необходимо според данните от проследяването на INR (международно нормализирано съотношение). INR трябва да се определи преди започване на лечението с Cholib, както и достатъчно често в ранните етапи на лечение, за да се гарантира, че няма да настъпи значимо изменение в стойностите на INR. След като се документира стабилизиране на стойностите на INR, показателят може да се проследява през интервалите, които обичайно се препоръчват за пациенти, приемащи този тип перорални антикоагуланти. Ако дозата на Cholib бъде променена, или лечението спре, трябва да се повтори описаната по-горе процедура. Лечението с Cholib не се свързва с кървене при пациенти, които не получават антикоагуланти.

Глитазони

За някои случаи на обратима парадоксална редукция на HDL-C се съобщава по време на съпътстващо приложение на фенофибрат и глитазони. Поради това се препоръчва проследяване на HDL -C, в случай, че Cholib се прилага съпътстващо с глитазон, както и спиране на терапията с един от двата продукта, ако HDL-C е твърде нисък.

Рифампицин

Тъй като рифампицин е мощен индуктор на CYP 3A4, който засяга метаболизма на симвастатин, пациенти, които провеждат дългосрочно лечение с рифампицин (напр. лечение на туберкулоза) може да изпитат загуба на ефикасност на симвастатин. При здрави доброволци, плазмената експозиция на симвастатинова киселина е намалена с 93% при съпътстващо приложение с рифампицин.

Ефекти върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Фенофибрат и симвастатин не са нито инхибитори, нито индуктори на CYP 3A4. Поради това не се очаква Cholib да повлиява плазмената концентрация на вещества, които се метаболизират чрез CYP 3A4.

Фенофибрат и симвастатин не са инхибитори на CYP 2D6, CYP 2E1 или CYP 1A2. Фенофибрат е слаб до умерен инхибитор на CYP 2C9 и слаб инхибитор на CYP 2C19 и CYP 2A6.

Пациентите, получаващи съпътстващо Cholib и лекарства, които се метаболизират от CYP 2C19, CYP 2A6, или особено от CYP 2C9 и имат тесен терапевтичен индекс, трябва да се проследяват внимателно, като при необходимост се препоръчва корекция на дозата на тези лекарства.

Взаимодействие между симвастатин и фенофибрат

Ефектите от многократното приложение на фенофибрат върху фармакокинетиката на единични или многократни дози от симвастатин са изследвани в две малки клинични изпитвания (n=12), последвани от по-голямо проучване (n= 85) при здрави доброволци.

При едното проучване AUC на симвастатинова киселина (SVA) - основния активен метаболит на симвастатин, намалява с 42% (90% CI 24%-56%) при комбиниране на еднократна доза от 40 mg симвастатин с многократно приложение на фенофибрат 160 mg. При второто

проучване [Bergman et al, 2004] многократното съвместно приложение на симвастатин 80 mg и фенофибрат 160 mg води до намаляване на AUC на SVA с 36% (90% CI 30%-42%). При по-голямото проучване се наблюдава намаляване с 21% (90% CI 14%-27%) на AUC на SVA след многократно съвместно приложение на симвастатин 40 mg и фенофибрат 145 mg вечер. Това не се различава значимо от намаляването с 29% (90% CI 22%-35%) на AUC на SVA, наблюдавано при съвместно приложение през 12 часа: симвастатин 40 mg вечер и фенофибрат 145 mg сутрин.

Не е изследвано дали фенофибратът има ефект върху други активни метаболити на симвастатина.

Точният механизъм на взаимодействие не е известен. Според наличните клинични данни ефектът върху намаляването на LDL-C не се счита за статистически значимо различен от този при монотерапията със симвастатин, когато LDL-C е контролиран при започване на лечението.

Многократното приложение на симвастатин 40 или 80 mg, което е най-високата съобщавана доза, не влияе върху плазмените концентрации на фенофибратна киселина в стационарно състояние.

Препоръките за предписване на взаимодействиящи вещества са описани накратко в следната таблица (вижте също точки 4.2 и 4.3).

Взаимодействащи вещества	Препоръки за предписване
Мощни инхибитори на CYP 3A4: Итраконазол Кетоконазол Флуконазол Посаконазол Еритромицин Кларитромицин Телитромицин HIV протеазни инхибитори (напр., нелфинавир) Нефазодон Кобицистат	Противопоказани с Cholib
Даназол Циклоспорин	Противопоказани с Cholib
Гемфиброзил, Други статини и фибрати	Противопоказани с Cholib
Амиодарон Верапамил Дилтиазем Амлодипин	Да не се надвишава една Cholib 145 mg/20 mg дневно, освен ако клиничната полза надвишава риска
Елбасвир Гразопревир	Да не се надвишава една Cholib 145 mg/20 mg дневно
Глекапревир Пибрентасвир	Противопоказани с Cholib
Ниацин (никотинова киселина) ≥ 1 g/ден	Избягвайте Cholib, освен ако клиничната полза не надвишава риска Следете пациентите за всякакви признаци и симптоми на мускулни болки, болезненост и слабост
Фузидова киселина	Пациентите трябва да се проследяват внимателно. Може да се обмисли временно спиране на лечението с Cholib.
Сок от грейпфрут	Да се избягва в периода на прием на Cholib

Взаимодействащи вещества	Препоръки за предписване
Антагонисти на витамин К	Коригирайте дозата на тези перорални антикоагуланти в зависимост от данните от проследяване на INR
Глитазони	Следете HDL-С и спрете лечението с един от двата лекарствени продукта (глитазон или Cholib), ако HDL-С холестеролът е твърде нисък

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Cholib

Тъй като симвастатин е противопоказан по време на бременност (вж. тук по-долу), Cholib е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Фенофибрат

Няма достатъчно данни от употребата на фенофибрат при бременни жени. Проучванията при животни показват ембриотоксични ефекти в дози, в диапазона на токсичност за майката (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Поради това, фенофибрат може да се прилага по време на бременност само след внимателна оценка на съотношението полза/риск.

Симвастатин

Симвастатин е противопоказан по време на бременност. Безопасността при бременни жени не е установена. Лечението на майката със симвастатин може да намали нивата на мевалонат у плода, който е прекурсор в биосинтезата на холестерол. По тези причини, симвастатин не трябва да се прилага при бременни жени, жени, които се опитват да забременеят или предполагат, че са бременни. Лечението със симвастатин трябва да бъде временно спряно за срока на бременността или докато се установи, че жената не е бременна.

Кърмене

Липсват данни дали фенофибрат, симвастатин и/или метаболитите им се екскретират в кърмата. Поради това, Cholib е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

При опити върху животни са наблюдавани обратими ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3). Липсват клинични данни от употребата на Cholib при бременни жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Фенофибрат не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

В периода след пускане на пазара на симвастатин, замайване се съобщава рядко. Тази нежелана реакция трябва да се има предвид при управление на моторни преводни средства или работа с машини по време на лечение с Cholib.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) по време на лечение с Cholib са повишен креатинин в кръвта, инфекции на горните дихателни пътища, повишен брой на тромбоцитите, гастроентерит и повишена аланин аминотрансфераза.

Табличен списък на нежеланите реакции

По време на четири двойнослепи клинични изпитвания с продължителност 24 седмици, 1 237 пациенти са получили лечение съпътстващо с фенофибрат и симвастатин. В сборен

анализ на тези четири изпитвания, честотата на спиране на приема поради появили се по време на лечението нежелани реакции е 5,0% (51 участници от 1012) след 12 седмично лечение с фенофибрат и симвастатин 145 mg/20 mg дневно и 1,8% (4 участници от 225) след 12 седмично лечение с фенофибрат и симвастатин 145 mg/40 mg дневно.

Появилите се по време на лечението нежелани реакции, съобщени при пациенти, получаващи съпътстващо фенофибрат и симвастатин, са описани по-долу по системно-органи класове и по честота.

Нежеланите реакции при Cholib съответстват на тези, които са известни за неговите две активни вещества: фенофибрат и симвастатин

Честотите на нежеланите реакции са групирани по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежелани реакции, наблюдавани при съпътстващо приложение на фенофибрат и симвастатин (Cholib)

Системо-органи класове	Нежелани реакции	Честота
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища, Гастроентерит	чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Повишен брой тромбоцити	чести
Хепатобилиарни нарушения	Повишена аланин аминотрансфераза	чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Дерматит и екзема	нечести
Изследвания	Повишен креатинин в кръвта (вж. точки 4.3 и 4.4)	много чести

Описание на избрани нежелани реакции

Повишаване на креатинина в кръвта: 10% от пациентите имат повишаване на креатинина в сравнение с изходно ниво с повече от 30 $\mu\text{mol/l}$ при съпътстващо приложение на фенофибрат и симвастатин в сравнение с 4,4% при монотерапия със симвастатин. 0,3% от пациентите, при които лекарствата се прилагат съпътстващо, имат клинично значимо повишаване на нивото на креатинина до стойности $\geq 200 \mu\text{mol/l}$.

Допълнителна информация относно отделните активни вещества на комбинацията с фиксирани дози

По-долу са описани допълнителните нежелани реакции, свързани с приложение то на лекарствени продукти, съдържащи симвастатин или фенофибрат, наблюдавани в клинични изпитвания и в периода след пускане на пазара, които е възможно да възникнат при Cholib. Класифицирането им по честота е на базата на наличната информация от кратките характеристики на лекарствените продукти на симвастатин и фенофибрат, които се предлагат в ЕС.

Системо-органи класове	Нежелани реакции (фенофибрат)	Нежелани реакции (симвастатин)	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Намален хемоглобин		редки
	Намален брой на белите кръвни клетки		
Нарушения на имунната система		Анемия	редки
	Свръхчувствителност		редки
		Анафилаксия	много редки

Системо-органични класове	Нежелани реакции (фенофибрат)	Нежелани реакции (симвастатин)	Честота
Нарушения на метаболизма и храненето		Захарен диабет****	с неизвестна честота
Психични нарушения		Безсъние	много редки
		Нарушения на съня, включително кошмари, депресия	с неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие		нечести
		Парестезия, замайване, периферна невропатия	редки
		Нарушена памет/ Загуба на паметта	редки
		Миастения гравис	с неизвестна честота
Нарушения на очите		Замъглено зрение, нарушено зрение	редки
		Очна миастения	с неизвестна честота
Съдови нарушения	Тромбоемболизъм (белодробна емболия, тромбоза на дълбоките вени)*		нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Интерстициална белодробна болест	с неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревни признаци и симптоми (коремна болка, гадене, повръщане, диария, флатуленция)		чести
	Панкреатит*		нечести
		Запек, диспепсия	редки
Хепатобилиарни нарушения	Повишени трансаминази		чести
	Холелитиаза		нечести
	Усложнения на холелитиазата (напр. холецистит, холангит, жлъчна колика, и т.н.)		с неизвестна честота
		Повишена гама глутамилтрансфераза	редки
		Хепатит/жълтеница Чернодробна недостатъчност	много редки

Системо-органични класове	Нежелани реакции (фенофибрат)	Нежелани реакции (симвастатин)	Честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Тежки кожни реакции (например еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермонекролиза и т.н.)		с неизвестна честота
	Кожна свръхчувствителност (напр. обрив, прурит, уртикария)		нечести
	Алоpecia		редки
	Реакции на фоточувствителност		редки
		Синдром на свръхчувствителност***	редки
		Лихеноидни лекарствени ерупции	много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулно нарушение (напр. миалгия, миозит, мускулни спазми и слабост)		нечести
	Рабдомиолиза със или без бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)		редки
		Миопатия** Имуномедирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4) Тендинопатия	редки с неизвестна честота
		Мускулна руптура	много редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Сексуална дисфункция		нечести
		Еректилна дисфункция	с неизвестна честота
		Гинекомастия	много редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения	редки
Изследвания	Повишено ниво на хомоцистеин в кръвта (вж. точка 4.4)*****		много често
	Повишена кръвна урея		редки
		Повишена алкална фосфатаза в кръвта	редки
		Повишено ниво на креатин фосфокиназа в кръвта	редки
		Повишен гликиран хемоглобин	с неизвестна честота
		Увеличена кръвна глюкоза	с неизвестна честота

Описание на избрани нежелани реакции

Панкреатит

* В клиничното проучване FIELD - рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване, проведено при 9 795 пациенти със захарен диабет тип 2 е наблюдавано статистически значимо повишаване на случаите на панкреатит сред пациентите, получаващи фенофибрат в сравнение с пациентите, получаващи плацебо (0,8% спрямо 0,5%; $p = 0,031$).

Тромбоемболизъм

* В клиничното проучване FIELD се съобщава за статистически значимо повишаване на честотата на белодробна емболия (0,7% [32/4900 пациенти] в плацебо групата в сравнение с 1,1% [53/4895 пациенти] в групата на фенофибрат; $p=0,022$) и статистически незначимо повишаване на дълбоката венозна тромбоза (плацебо 1,0%, [48/4900 пациенти] в сравнение с фенофибрат 1,4% [67/4895]; $p=0,074$).

Миопатия

** При клинично изпитване миопатията настъпва често при пациенти, лекувани със симвастатин 80 mg/ден в сравнение с пациенти, лекувани с 20 mg/ден (съответно 1,0% в сравнение с 0,02%).

Синдром на свръхчувствителност

*** Съобщава се рядко за проявен синдром на свръхчувствителност, който включва някой от следните характеристики: ангиоедем, лупус-подобен синдром, полимиалгия ревматика, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, еозинофилия, повишена скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ), артрит и артралгия, уртикария, фоточувствителност, висока температура, зачервяване на лицето, диспнея, общо неразположение.

Захарен диабет

****Захарен диабет: Рисквите пациенти (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат проследявани както клинично, така и биохимично съгласно националните указания.

Повишено ниво на хомоцистеин в кръвта

***** При клиничното изпитване FIELD, средното повишаване на нивото на хомоцистеин в кръвта при лекувани с фенофибрат пациенти е 6,5 $\mu\text{mol/l}$, което е обратимо при спиране на лечението с фенофибрат.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Cholib

Не е известен специфичен антидот. Ако има съмнение за предозиране, трябва да се приложи симптоматично лечение и при необходимост да се осигурят подходящи общоукрепващи мерки.

Фенофибрат

Прием на свръхдоза фенофибрат е настъпвал само в единични случаи. В болшинството от случаите не се съобщава за симптоми на предозиране. Фенофибрат не може да се елиминира чрез хемодиализа.

Симвастатин

Съобщени са няколко случая на предозиране на симвастатин; максималната приета доза е била 3,6 g. Всички пациенти са се възстановили без последици. Няма специфично лечение за случаите на предозиране. В този случай трябва да се приложат симптоматични и общоукрепващи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Липид-модифициращи вещества, инхибитори на HMG-CoA редуктазата в комбинация с други липидомодифициращи вещества, АТС код: C10BA04

Механизъм на действие

Фенофибрат

Фенофибрат е производно на фибриновата киселина, чиито модифициращи липидите ефекти при хора се медираят чрез активиране на пероксизомния пролифератор-активиран рецептор от тип алфа (Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alpha (PPAR α)).

Чрез активиране на PPAR α , фенофибрат активира производството на липопротеин липаза и намалява производството на апопротеин СIII. Активирането на PPAR α индуцира също така и повишаване на синтеза на апопротеините AI и AII.

Симвастатин

Симвастатин, който е неактивен лактон, се хидролизира в черния дроб до съответната му активна бета-хидроксис киселинна форма, която има мощна активност при инхибиране на HMG-CoA редуктазата (3-хидроксис-3-метилглутарил-CoA редуктаза). Този ензим катализира конверсията (превръщането) на HMG-CoA в мевалонат, което е ранен скоростоопределящ етап при биосинтезата на холестерол.

Cholib

Cholib съдържа фенофибрат и симвастатин, които са с различни механизми на действие, както е описано по-горе.

Фармакодинамични ефекти

Фенофибрат

Проучванията върху фенофибрат по отношение на липопротеиновите фракции установяват намаляване на нивата на LDL и VLDL холестерол (VLDL-C). Нивата на HDL-C често са повишени. LDL и VLDL триглицеридите са намалени. Цялостният ефект е намаляване на съотношението на липопротеините с ниска и много ниска плътност към липопротеините с висока плътност.

Фенофибратът има и урикозуричен ефект, водещ до намаляване на нивата на пикочна киселина с приблизително 25%.

Симвастатин

Установено е, че симвастатин намалява както повишените, така и нормалните концентрации на LDL-C. LDL се образуват от протеините с много ниска плътност (VLDL) и се катаболизират предимно чрез високоафинитетния LDL рецептор. Механизмът на ефекта на намаляване на LDL от симвастатин може да включва както намаляване на концентрацията на VLDL-C, така и индуциране на LDL рецептор, което води до намалено производство и повишен катаболизъм на LDL-C. Апопротеин В също намалява значително по време на лечението със симвастатин. В допълнение, симвастатин умерено повишава HDL-C и намалява плазмените нива на TG. В

резултат от тези промени съотношението на общия холестерол към HDL-C и на LDL към HDL-C намаляват.

Cholib:

Съответните ефекти на симвастатин и фенофибрат се допълват.

Клинична ефикасност и безопасност

Cholib

В клиничната програма са проведени общо четири основни клинични изпитвания. Общо 7 583 участници със смесен тип дислипидемия са били включени в 6-седмичния въвеждащ период със статин. От тях 2 474 души са били рандомизирани за 24 седмично лечение, 1 237 участници са получавали фенофибрат и симвастатин, приложени съпътстващо, а 1230 участници са получавали монотерапия със статин, като при всички приложения е ставало вечер.

Използвани статини - вид и доза

Проучване	Статин – за 6 седмичен въвеждащ период	Седмица 0 до Седмица 12		Седмица 12 до Седмица 24	
		Статин - монотерапия	Фенофибрат/ симвастатин в комбинация	Статин - монотерапия	Фенофибрат/ симвастатин в комбинация
0501	симвастатин 20 mg	симвастатин 40 mg	симвастатин 20 mg	симвастатин 40 mg	симвастатин 40 mg
0502	симвастатин 40 mg	симвастатин 40 mg	симвастатин 40 mg	симвастатин 40 mg	симвастатин 40 mg
0503	аторвастатин 10 mg	аторвастатин 10 mg	симвастатин 20 mg	аторвастатин 20 mg	симвастатин 40 mg
0504	правастатин 40 mg	правастатин 40 mg	симвастатин 20 mg	правастатин 40 mg	симвастатин 40 mg

Cholib 145/40

В клиничното проучване 0502 е направена оценка на постоянна доза на комбинацията фенофибрат-симвастатин и сравнителен продукт, съдържащ статин, за целия 24-седмичен двойнослеп период. Първичният критерий за ефикасност е бил превъзходство на комбинацията от фенофибрат 145 и симвастатин 40 mg в сравнение със симвастатин 40 mg по отношение на намаляването на общите триглицериди (TG) и LDL-C и повишаването на HDL-C на седмица 12.

На седмица 12 и седмица 24 комбинацията фенофибрат 145 mg и симвастатин 40 mg (F145/S40) е показала превъзходство спрямо симвастатин 40 mg (S40) по отношение на намаляването на общите триглицериди (TG) и повишаване на HDL-C.

Комбинацията F145/S40 показва превъзходство спрямо S40 по отношение на намаляването на LDL-C само на седмица 24: от статистически недостоверното допълнително намаляване с 1,2% на LDL-C на седмица 12 до статистически значимото намаляване със 7,2% на седмица 24.

Промени в TG, LDL-C и HDL-C в проценти от изходно ниво до Седмица 12 и Седмица 24 Цялостен анализ на извадка от участници				
Липиден параметър (mmol/l)	Feno 145+Simva 40 (N=221)	Simva 40 (N=219)	Сравняване на лечението*	P-стойност
След 12 седмици	Промяна в %, средна (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
След 24 седмици	Промяна в %, средна (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

*Сравняването на лечението представлява разликата между LS-средните стойности за Feno 145 + Simva 40 и Simva 40, както и съответните 95% CI (доверителен интервал)

Резултатите от изследваните биологични параметри на седмица 24 са представени в следната таблица.

F145/S40 показва статистически значимо превъзходство по отношение на всички параметри с изключение на повишаване на ApoA1.

ANCOVA (ковариационен анализ) на промените в % на TC, не-HDL-C, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI и фибриноген от изходно ниво до Седмица 24 – Цялостен анализ на извадка от участници					
Параметър	Третирана група	N	Средно (SD)*	Сравняване на лечението*	P-стойност
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
Fibrinogen* (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

*Сравняването на лечението представлява разликата между LS-средните стойности за Feno 145 + Simva 40 и Simva 40, както и съответните 95% CI (интервалдоверителен).
LS (най-малките квадрати средна стойност) SD (стандартно отклонение)

В клиничното изпитване 0501 е направена оценка на 2 различни дози на комбинацията фенофибрат-симвастатин в сравнение със симвастатин 40 mg за 24-седмичен двойно-сляп период. Първичният критерий за ефикасност е бил превъзходство на комбинацията от фенофибрат 145 и симвастатин 20 mg в сравнение със симвастатин 40 mg върху намаляването на TG и повишаването на HDL - C и не по-лошо действие по отношение на намаляване на LDL-C на седмица 12.

Средна промяна в проценти от изходно ниво до Седмица 12 Цялостен анализ на извадка от участници				
Параметър	Feno 145+Simva 20 (N=493) Средно (SD)	Simva 40 (N=505) Средно (SD)	Сравняване на лечението*	P-стойност
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
Не-HDL-C (mmol/l)	-9,79 (21,32)	-9,79 (20,14)	-0,11 (-2,61; 2,39)	0,931
Apo AI (g/l)	3,97 (13,15)	0,94 (13,03)	2,98 (1,42; 4,55)	<0,001
Apo B (g/l)	-6,52 (21,12)	-7,97 (17,98)	1,22 (-1,19; 3,63)	0,320
Apo B/Apo AI	-8,49 (24,42)	-7,94 (18,96)	-0,73 (-3,44; 1,97)	0,595
Фибриноген (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

*Сравняване на лечението: разлика между средните LS за Feno 145 + Simva 20 и Simva 40, както и съответния им 95% доверителен интервал

След първите 12 седмици от лечението комбинацията от фенофибрат 145 mg и симвастатин 20 mg показва превъзходство спрямо симвастатин 40 mg по отношение на намаляването на TG и повишаването на HDL-C, но не покрива критериите за не по-лошо действие по отношение LDL-C. Комбинацията от фенофибрат 145mg и симвастатин 20 mg показва статистически значимо превъзходство по отношение на повишаването на apoA1 и намаляването на фибриногена в сравнение със симвастатин 40 mg.

Подкрепящо проучване

Клиничното изпитване за липиди със заглавие „Мерки за контролиране на сърдечносъдовия риск при диабет“ (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)) е рандомизирано, плацебо-контролирано върху 5 518 пациенти със захарен диабет тип 2, лекувани с фенофибрат в допълнение към симвастатин. Лечението с фенофибрат плюс симвастатин не е показало статистически значими разлики в сравнение с монотерапията със симвастатин по отношение на съставния първичен резултат, включващ нефатален миокарден инфаркт, нефатален мозъчен удар и сърдечно-съдова смърт (коефициент на риск [HR] 0,92; 95% CI 0,79-1,08, $p = 0,32$; намаляване на абсолютния риск: 0,74%). В предварително определените подгрупи от дислипидемични пациенти, дефинирани като такива със стойности на HDL-C в най-ниския тертил (≤ 34 mg/dl или 0,88 mmol/l) и в най-високия тертил за TG (≥ 204 mg/dl или 2,3 mmol/l) на изходното ниво, лечението с фенофибрат плюс симвастатин е показало 31% относително намаляване в сравнение с монотерапията със симвастатин съдейки по първичния резултат (съотношение на риск [HR] 0,69; 95% CI 0,49-0,97, $p = 0,03$; абсолютно намаляване на риска: 4,95%). Анализ на друга предварително дефинирана подгрупа е установил статистически достоверно влияние на лечението в зависимост от пола ($p = 0,01$), което показва възможна полза от лечението с комбинирана терапия при мъжете ($p = 0,037$), но потенциално по-висок риск по отношение на първичния резултат при жените, лекувани с комбинираната терапия в сравнение с монотерапията със симвастатин ($p = 0,069$). Това не е било наблюдавано при посочената по-горе подгрупа от пациенти с дислипидемия, но от друга страна липсват и сигурни доказателства за полза при жени с дислипидемия, лекувани с фенофибрат плюс симвастатин и възможни вредни ефекти в тази подгрупа не могат да бъдат изключени.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Cholib във всички подгрупи на педиатричната популация при комбинирана дислипидемия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Средногеометричните съотношения и 90% CI за сравняване на AUC, AUC(0-t) and C_{max} на активните метаболити, фенофибратна киселина и симвастатинова киселина на комбинацията с фиксирани дози Cholib 145 mg/20 mg таблетки и съпътстващо приложение поотделно на фенофибрат 145 mg и симвастатин 20 mg в таблетки, така, както са използвани в клиничната програма, са попадали без изключение в диапазона от 80-125% биоеквивалентност.

Средногеометричната стойност на максималното плазмено ниво (C_{max}) на неактивния прекурсор симвастатин е била 2,7 ng/ml при комбинацията с фиксирани дози в Cholib 145 mg/20 mg таблетки, и 3,9 ng/ml при съпътстващото приложение на 145 mg фенофибрат и 20 mg симвастатин в отделни таблетки, така както са използвани в тази клинична програма.

Съотношението на средните геометрични стойности и 90% CI за сравняване на плазмената експозиция (AUC и AUC(0-t)) на симвастатина след приложение на комбинацията с фиксирани дози Cholib 145 mg/20 mg таблетки и след съпътстващо приложение на отделни таблетки фенофибрат 145 mg и симвастатин 20 mg, така, както са използвани в клиничната програма са попадали в диапазона на 80-125% биоеквивалентност.

Абсорбция

Максималните плазмени концентрации (C_{max}) на фенофибрат настъпват от 2 до 4 часа след перорално приложение. Плазмените концентрации са стабилни по време на продължително лечение при всеки един индивид.

Фенофибратът е водонерастворим и трябва да се приема с храна за улесняване на абсорбцията. Използването на микроенизиран фенофибрат и технологията NanoCrystal® за производство на лекарствената форма на фенофибрат 145 mg таблетки повишава абсорбцията му.

За разлика от предишните лекарствени форми на фенофибрат, максималната плазмена концентрация и общата експозиция при този вид форма не зависи от приема на храна.

Проучване относно ефекта на храненето включващо приложение на посочената лекарствена форма на фенофибрат в таблетка от 145 mg на здрави мъже и жени - доброволци, както на гладно, така и след обилно хранене с високо съдържание на мазнини показва, че експозицията (AUC и C_{max}) на фенофибринова киселина не се влияе от храна. Поради това, фенофибратът в филмирани таблетки Cholib могаже да се взема независимо от храненията.

Кинетични проучвания след приложение на единична доза и след продължително лечение показват, че лекарството не кумулира.

Симвастатин е неактивен лактон, който лесно се хидролизира *in vivo* до съответната бета-хидроксикиселина - мощен инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Хидролизата се извършва основно в черния дроб; степента на хидролиза в човешката плазма е много ниска.

Симвастатин се адсорбира добре и претърпява екстензивен чернодробен метаболизъм на първо преминаване. Екстракцията в черния дроб зависи от чернодробния кръвоток. Черният дроб е основното място на действие на активната форма. Установено е, че наличността на бета-хидроксикиселината в системното кръвообращение след перорална доза симвастатин е под 5% от дозата. Максималната плазмена концентрация на активните инхибитори се достига

за приблизително 1-2 часа след приложение то на симвастатин. Едновременният прием с храна не влияе върху абсорбцията.

Фармакокинетиката на симвастатин при еднократно и многократно приложение показва, че няма кумулиране на лекарственият продукт след многократно приложение.

Разпределение

Фенофибриновата киселина се свързва във висока степен с плазмения албумин (над 99%). Свързването на симвастатин и на активния му метаболит е > 95%.

Биотрансформация и елиминиране

След перорално приложение фенофибрат се хидролизира бързо под действието на естерази до активния метаболит - фенофибринова киселина. В плазмата не се открива непроменен фенофибрат. Фенофибрат не е субстрат на CYP 3A4. Не участва в микрозомен чернодробен метаболизъм.

Лекарството се екскретира основно в урината. На практика, цялото количество от лекарството се елиминира за не повече от 6 дни. Фенофибрат се екскретира предимно под формата на фенофибринова киселина и нейния глюкуронов конюгат. При пациенти в старческа възраст не настъпва промяна на привидния общ плазмен клирънс на фенофибринова киселина.

Кинетични изпитвания след приложение на единична доза и след продължително лечение показват, че лекарството не кумулира. Фенофиброва киселина не се елиминира чрез хемодиализа.

Среден плазмен полуживот: средното време на елиминиране от плазмата на фенофибриновата киселина е приблизително 20 часа.

Симвастатин е субстрат на цитохром CYP 3A4 и ефлуксияния транспортер BCRP. Симвастатин постъпва активно в хепатоцитите чрез транспортиращия OATP1B1. Основните метаболити на симвастатин, които се откриват в човешката плазма са бета-хидроксикиселина и четири допълнителни метаболита. След перорална доза от радиоактивен симвастатин, приложена на човек, 13% от радиоактивността се екскретира в урината и 60% - в изпражненията до 96 часа. Установеното количество в изпражненията представлява еквиваленти на абсорбирания лекарствен продукт, отделен в жлъчката, както и на неабсорбирания лекарствен продукт. След интравенозна инжекция на метаболита бета-хидроксикиселина, неговият полуживот е средно около 1,9 часа. Средно едва около 0,3% от приложената интравенозна доза се екскретира в урината като инхибитори.

Ефектите от многократното приложение на фенофибрат върху фармакокинетиката при еднократно или многократно приложение на симвастатин са изследвани в две малобройни клинични изпитвания (n=12), последвани от по-многобройно клинично изпитване (n= 85) при здрави доброволци.

При едното проучване AUC на симвастатин киселина(SVA) - основния активен метаболит на симвастатина, е намаляла с 42% (90% CI 24%-56%) при комбиниране на единична доза 40 mg симвастатин с многократно приложение на фенофибрат 160 mg. При второто проучване [Bergman et al, 2004] многократното съвместно приложение на симвастатин 80 mg и фенофибрат 160 mg е довело до намаляване на AUC на SVA с 36% (90% CI 30%-42%). При по-многобройното клинично изпитване е наблюдавано намаляване с 21% (90% CI 14%-27%) на AUC на SVA след многократно съвместно приложение на симвастатин 40 mg и фенофибрат 145 mg вечер. Това не се различава значително от намаляването с 29% (90% CI 22%-35%) на AUC на SVA, наблюдавано при съвместно приложение с интервал от 12 часа: симвастатин 40 mg вечер и фенофибрат 145 mg сутрин.

Не е изследвано дали фенофибратът има ефект върху други активни метаболити на симвастатина.

Точният механизъм на взаимодействие не е известен. Според наличните клинични данни ефектът върху намаляването на LDL-C не се счита за статистически значимо различен от този при монотерапията със симвастатин, когато LDL-C е контролиран при започване на лечението.

Многократното приложение на симвастатин 40 или 80 mg, което е най-високата съобщавана доза, не влияе върху плазмените концентрации на фенофибриновата киселина в стационарно (steady state) състояние.

Специални популации

Носителите на гена SLCO1B1 алел с.521T>C са с по-ниска активност на OATP1B1. Средната експозиция (AUC) на основния активен метаболит, симвастатинова киселина е 120% при хетерозиготните носители (CT) на алела C и 221% при хомозиготните (CC) носители спрямо тази при пациентите, които имат най-честия генотип (TT). Сред населението на Европа алелът C е с честота 18%. При пациенти с полиморфизъм на SLCO1B1 съществува риск от повишена експозиция на симвастатин, което може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. точка 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани предклинични изпитвания за безопасност на комбинацията с фиксирани дози Cholib.

Фенофибрат

Проучванията за остра токсичност не показват специфична токсичност на фенофибрат.

При тримесечно неклинично изпитване върху плъхове с перорален прием на фенофибринова киселина - активния метаболит на фенофибрат, са наблюдавани токсичност за скелетните мускули (особено онези, богати на миофибри от тип I -бавно оксидиращи) и сърдечна дегенерация, анемия и намаление на телесното тегло при нива на експозиция ≥ 50 пъти по-високи от експозицията при хора, водеща до скелетна токсичност и > 15 пъти по-голяма от експозицията, водеща до кардиомиотоксичност.

Обратими язви и ерозии на стомашно-чревния тракт са настъпили при кучета, третирани в продължение на 3 месеца при експозиции, които са били около 7 пъти колкото клиничната AUC.

Изпитвания за мутагенност на фенофибрат са дали отрицателен резултат.

При плъхове и мишки чернодробни тумори са установени в рамките на изпитвания за канцерогенност, които се отдават на пероксизомна пролиферация. Промените са специфични за гризачи и не са били наблюдавани при други видове при сравними нива на дозата. Това няма отношение за клиничната употреба при хора.

Изпитванията при мишки, плъхове и зайци не показват тератогенен ефект. Ембриотоксични ефекти са наблюдавани в дози в диапазона на токсичност за майката. Удължен гестационен период и трудности при раждането са наблюдавани при високи дози.

Не са установени ефекти върху фертилитета при неклинични проучвания за репродуктивна токсичност, проведени с фенофибрат. Установена е, обаче, обратима хипоспермия и тестикулна вакуолизация и незрелост на яйчниците в условията на изпитване за токсичност при многократно приложение с фенофибринова киселина при млади кучета.

Симвастатин

На основание данните от конвенционалните проучвания при животни по отношение на фармакодинамика, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и канцерогенност, не се очакват други рискове за пациента, освен тези, които могат да бъдат

относени към фармакологичните механизми. При максимално поносими дози както при плъхове, така и при зайци, симвастатин не предизвиква малформации на плода и няма ефект върху фертилитета, репродуктивните функции и неонаталното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Бутилхидроксианизол (E320)
Лактоза монохидрат
Натриев лаурилсулфат
Нишесте, прежелатинизирано (царевично)
Натриев докузат
Захароза
Лимонена киселина монохидрат (E330)
Хипромелоза (E464)
Кросповидон (E1202)
Магнезиев стеарат (E572)
Силицирирана микрокристална целулоза (състои се от целулоза, микрокристална и силициев диоксид, колоиден безводен)
Аскорбинова киселина (E300)

Филмово покритие:

Поли(винилов алкохол), частично хидролизиран (E1203)
Титанов диоксид (E171)
Талк (E553b)
Лецитин (получен от соя (E322))
Ксантанова гума (E415)
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)
Сънсет жълто FCF (E110)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Al/Al блистери
Съдържание на опаковката: 10, 30 и 90 филмирани таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ирландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 август 2013 г.
Дата на последно подновяване: 16 май 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cholib 145 mg/40 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 145 mg фенофибрат (fenofibrate) и 40 mg симвастатин (simvastatin).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Една филмирана таблетка съдържа 194,7 mg лактоза(като монохидрат), 145 mg захароза, 0,8 mg лецитин (получен от соя (E322)).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Овална, двойно изпъкнала, керемиденочервена, филмирана таблетка със скосени ръбове и надпис 145/40 от едната страна. Размерите са приблизително 19,3 x 9,3 mm и теглото на таблетката е около 840 mg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Cholib е показан като адювантно лечение към диетичния режим и физическите упражнения при възрастни пациенти с висок сърдечно-съдов риск със смесен тип дислипидемия, за намаляване на триглицеридите и повишаване на нивата на HDL-C, когато нивата на LDL-C се контролират адекватно със съответната доза симвастатин като монотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Вторичните причини за хиперлипидемия, като например: неконтролиран захарен диабет тип 2, хипотиреозидизъм, нефротичен синдром, диспротеинемия, обструктивна чернодробна болест, медикаментозно лечение (като например перорални естрогени), алкохолизъм, трябва да бъдат адекватно лекувани преди да се мисли за лечение с Cholib и пациентите трябва да бъдат поставени на стандартна диета за намаляване на холестерола и триглицеридите, която трябва да продължи по време на лечението.

Дозировка

Препоръчителната доза е една таблетка дневно. Трябва да се избягва сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

Отговорът на лечението трябва да се следи чрез определяне на стойностите на серумните липиди (общ холестерол (TC), LDL-C, триглицериди (TG)).

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Не е необходимо коригиране на дозата. Препоръчва се обичайната доза, освен при намалена бъбречна функция с изчислена скорост на гломерулна филтрация $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, в които случаи Cholib е противопоказан (вж. точка 4.3).

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Cholib е противопоказан при пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност, при които изчислената скорост на гломерулна филтрация е $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (вж. точка 4.3).

Cholib трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с лека бъбречна недостатъчност, при които изчислената скорост на гломерулна филтрация е 60 до $89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (вж. точка 4.4).

Пациенти с нарушена чернодробна функция

Cholib не е проучван при пациенти с нарушена чернодробна функция, поради което е противопоказан в тази популация (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Cholib е противопоказан при деца и юноши на възраст до 18 години (вж. точка 4.3).

Съпътстваща терапия

При пациенти, които приемат продукти, съдържащи елбасвир или гразопревир, едновременно с Cholib, дозата на симвастатин не трябва да превишава 20 mg/ден. (Вижте точки 4.4 и 4.5.)

Начин на приложение

Всяка таблетка трябва да се гълта цяла с чаша вода. Таблетките не трябва да се разтрошават или дъвчат. Могат да се приемат със или без храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, фъстъци, соя или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 (вж. също точка 4.4)
- Известна фотоалергия или фототоксична реакция по време на лечение с фибрати или кетопрофен
- Активно чернодробно заболяване или необяснимо устойчиво повишение на серумните трансаминази
- Известно заболяване на жлъчния мехур
- Хроничен или остър панкреатит с изключение на остър панкреатит, дължащ се на тежка хипертриглицеридемия
- Умерено до тежко нарушение на бъбречната функция (изчислена скорост на гломерулна филтрация $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)
- Съпътстващо приложение на мощни СYP3A4 инхибитори (средства, които повишават AUC приблизително 5 пъти или повече) (напр. итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, HIV протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), боцепревир, телапревир, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и лекарствени продукти, съдържащи кобицистат) (вж. точки 4.4 и 4.5)
- Съпътстващо приложение на гемфиброзил, циклоспорин или даназол (вж. точки 4.4 и 4.5)
- Съпътстващо приложение на глекапревир, пибрентасвир, елбасвир или гразопревир (вж. точка 4.5)
- Педиатрична популация (възраст под 18 години)
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6)
- Индивидуална анамнеза за миопатия и/или рабдомиолиза със статин и/или фибрати или потвърдено повишаване на креатин фосфокиназата с повече от 5 пъти над горната граница на нормата (ГГН) при предходно лечение със статини (вж. точка 4.4)
- съпътстващо приложение с амиодарон, верапамил, амлодипин или дилтиазем (вж. точка 4.5)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Мускули

Токсичност за скелетната мускулатура, включително редки случаи на рабдомиолиза със или без бъбречна недостатъчност, е била съобщена при приложение на намаляващи липидите вещества, като фибрати и статини. Известно е, че рискът от миопатия при статините и фибратите е свързан с дозата на всеки един от компонентите и с вида на фибрата.

Намалена функция на транспортни протеини

Намалената функция на чернодробните транспортни протеини OATP може да увеличи системната експозиция на симвастатин и да увеличи риска от миопатия и рабдомиолиза. Намалената функция може да настъпи като резултат от инхибиране на взаимодействащи си лекарства (например циклоспорин) или при пациенти, които са носители на генотип SLCO1B1 c.521T>C.

Пациентите носители на генния алел SLCO1B1 (c.521T>C), кодиращ по-малко активния протеин OATP1B1, са с повишена системна експозиция на симвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът от свързаната с висока доза (80 mg) симвастатин миопатия общо е около 1 %, без генетично изследване. Въз основа на проучването SEARCH, при носителите на хомозиготния алел С (наричани също така CC), лекувани с 80 mg, рискът от миопатия е 15% в рамките на една година, докато рискът при носителите на хетерозиготния алел С (СТ) е 1,5%. При пациенти, носители на най-честия генотип (ТТ), съответният риск е 0,3% (вж. точка 5.2).

Имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ)

Получени са редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ) – автоимунна миопатия, свързана с употребата на статини. ИМНМ се характеризира с: проксимална мускулна слабост и повишена серумна креатин киназа, които персистират въпреки прекратяване на лечението със статини; положителен резултат за анти-HMG CoA редуктаза анти тяло; мускулна биопсия, показваща некротизираща миопатия; и подобрение с имunosupresiratsi средства. Възможно е да е необходимо допълнително невромускулно и серологично изследване. Възможно е да се налага лечение с имunosupresiratsi средства. Обмислете внимателно риска от ИМНМ преди започване на друг статин. Ако се започне лечение с друг статин, следете за признаци и симптоми на ИМНМ.

Мерки за намаляване на риска от миопатия, причинена от взаимодействие между лекарствени продукти

Рискът от токсичност за мускулите може да се повиши, ако Cholib се прилага с друг фибрат, статин, ниацин, фузидова киселина или други специфични прилагани съпътстващо вещества (за специфични взаимодействия, вж. точка 4.5). Лекарите, които възнамеряват да приложат комбинирано лечение с Cholib и модифициращи липидите дози (≥ 1 g/ден) от ниацин (никотинова киселина) или лекарствени продукти, съдържащи ниацин, трябва внимателно да преценят евентуалните ползи спрямо рисковете и да следят внимателно пациентите за всякакви признаци и симптоми на мускулни болки, болезненост или слабост в мускулите, особено в началните месеци на лечението и при повишаване на дозата на някой от двата продукта.

Рискът от миопатия и рабдомиолиза е значимо по-висок при съпътстваща употреба на симвастатин с мощни инхибитори на (CYP) 3A4 (вж. точки 4.3 и 4.5).

Симвастатин е субстрат на ефлуксияния транспортер на устойчив протеин на рак на гърдата (Breast Cancer Resistant Protein, BCRP). Съпътстващото приложение на продукти, инхибитори на BCRP (напр. елбасвир и grazoprevir), може да доведе до повишени плазмени концентрации на симвастатин и повишен риск от миопатия, следователно трябва да се обмисли коригиране на дозата на симвастатин в зависимост от предписаната доза. Съпътстващото приложение на елбасвир и grazoprevir със симвастатин не е проучено, но дозата на симвастатин не трябва да

превишава 20 mg дневно при пациенти, които получават съпътстващо лечение с продукти, съдържащи елбасвир или grazoprevir (вж. точка 4.5).

Рискът от миопатия се повишава от високи нива на инхибиторна активност на HMG CoA редуктаза в плазмата (т.е. повишени плазмени нива на симвастатин и симвастатинова киселина), които могат да се дължат отчасти на взаимодействия с лекарства, които повлияват метаболизма и/или транспортните пътища на симвастатин (вижте точка 4.5).

Cholib не трябва да се прилага съвместно с фузидова киселина. Има съобщения за рабдомиолиза (включително някои случаи с летален край) при пациенти, получаващи статин в комбинация с фузидова киселина (вж. точка 4.5). При пациентите, за които е прието, че системният прием на фузидова киселина е от съществено значение, лечението със статини трябва да се спре за целия период на лечение с фузидова киселина. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно съвет от лекар, ако получат някакви симптоми на мускулна слабост, болка или болезненост.

Лечението със статини може да започне отново седем дни след приема на последната доза фузидова киселина. При извънредни обстоятелства, когато е необходимо продължително системно приложение на фузидова киселина, например, при тежки инфекции, нуждата от съвместно приложение на Cholib и фузидова киселина трябва да се обмисли индивидуално при всеки пациент и под внимателно медицинско наблюдение.

Съобщава се за случаи на миопатия и/или рабдомиолиза при съпътстващо приложение на инхибитори на HMG-CoA редуктаза (напр. симвастатин) и даптомицин. Трябва да се обръща особено внимание при предписване на инхибитори на HMG-CoA редуктаза с даптомицин, тъй като всяко от средствата може да причини миопатия и/или рабдомиолиза при самостоятелно приложение. Трябва да се обмисли временно прекъсване на приема на Cholib при пациенти, приемащи даптомицин, освен ако ползите от съпътстващото приложение превишават риска. Вижте кратката характеристика на продукта на даптомицин за допълнителна информация за това потенциално взаимодействие с инхибитори на HMG-CoA редуктаза (напр. симвастатин), както и за допълнителни насоки относно проследяването (вж. точка 4.5.).

Измерване на креатин киназата

Креатин киназата не трябва да се измерва след голямо физическо натоварване или в присъствието на някаква друга правдоподобна причина за повишаване на креатин киназата, тъй като това прави трудно интерпретирането на резултатите. Ако нивата на креатин киназата са значимо повишени в сравнение с изходно ниво ($> 5 \times \text{ГГН}$), нивата трябва да се изследват повторно след 5 до 7 дни, за да се потвърдят резултатите.

Преди лечението

Всички пациенти, при които започва лечение или се увеличава дозата на симвастатин, трябва да бъдат информирани за риска от миопатия и да получат указания да съобщават незабавно за всички необясними мускулни болки, болезненост и слабост.

Необходимо е повишено внимание при пациенти с рискови фактори за рабдомиолиза, които съществуват от преди приложение то на дозите. За да се разполага с утвърдена референтна стойност на изходно ниво, нивата на креатин киназата трябва да се измерят преди започване на лечението в следните случаи:

- Старческа възраст ≥ 65 години
- Женски пол
- Нарушена бъбречна функция
- Неконтролиран хипотиреоидизъм
- Хипоалбуминемия
- Лична или фамилна анамнеза за наследствени заболявания на мускулите
- Анамнеза за мускулна токсичност от статин или фибрат

- Злоупотреба с алкохол

В тези случаи, рискът от лечението трябва да се прецени във връзка с възможните ползи и се препоръчва клинично проследяване.

За да се утвърди референтна стойност на изходно ниво, трябва да се измерят нивата на креатин фосфокиназата, като се препоръчва клиничното им проследяване.

Ако пациентът е имал в миналото мускулно нарушение по време на прием на фибрат или статин, трябва да се действа предпазливо при започване на лечение с друг представител от същия клас лекарствени продукти. Ако нивата на креатин киназата са значимо повишени на изходно ниво ($> 5 \times \text{ГГН}$), лечението не трябва да се започва.

При подозрение за миопатия поради някаква друга причина, лечението трябва да се спре.

Лечението с Cholib трябва да се спре временно за няколко дни при голяма планова операция или при наслагване на друго основно заболяване или хирургична намеса.

Чернодробни нарушения

За повишаване на нивата на трансаминазите се съобщава при някои пациенти, лекувани със симвастатин или фенофибрат. В повечето случаи нарастването е преходно, незначително и асимптомно, без нужда от спиране на лечението.

Нивата на трансаминазите трябва да се проследяват преди започване на лечението, на всеки 3 месеца през първите 12 месеца от лечението и периодично след това. Трябва да се обръща внимание на пациенти, при които се повишават нивата на трансаминазите, като лечението трябва да се спре, ако нивата на аспартат аминотрансферазата (AST), известна също и като серумна глутамат оксалацетат трансаминаза (SGOT) и аланин аминотрансферазата (ALT), известна също и като серумна глутамат пируват трансаминаза (SGPT), се повишат с повече от 3 пъти над горната граница на нормата.

При поява на симптоми, показателни за хепатит (например, жълтеница, сърбеж) и потвърждаване на диагнозата чрез лабораторни изследвания, лечението с Cholib трябва да бъде спряно.

Cholib трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които консумират значително количество алкохол.

Панкреатит

За панкреатит се съобщава при пациенти, приемащи фенофибрат (вж. точки 4.3 и 4.8). Тези случаи може би отразяват липса на ефикасност при пациенти с тежка хипертриглицеридемия, индуцирано повишаване на панкреатичните ензими или вторично явление, което се медира от камъни в жлъчните пътища или образуването на отлагания със запушване на общия жлъчен канал.

Бъбречна функция

Cholib е противопоказан при умерено до тежко увреждане на бъбречната функция (вж. точка 4.3).

Cholib трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с лека бъбречна недостатъчност, при които изчислената скорост на гломерулна филтрация е 60 до 89 ml/min/1,73 m² (вж. точка 4.2).

Съобщава се за обратимо повишаване на серумния креатинин при пациенти, получаващи фенофибрат като монотерапия или приложен съвместно със статини. Повишаването на серумния креатинин обикновено е със стабилни във времето стойности без данни за

продължаващо повишаване на серумния креатинин при дългосрочно лечение и след спиране на лечението има тенденция за възстановяване до изходно ниво.

В условията на клинични изпитвания, 10% от пациентите имат повишаване на креатинина от изходно ниво с повече от 30 $\mu\text{mol/l}$ при съпътстващо приложение на фенофибрат и симвастатин в сравнение с 4,4% при монотерапия със симвастатин. 0,3% от пациентите, при които лекарствата са съпътстващо приложени, имат клинично значимо повишаване на нивото на креатинина до стойности > 200 $\mu\text{mol/l}$

Лечението трябва да се спре в случай на ниво на креатинина 50% над горната граница на нормата. Препоръчва се креатининът да се измерва през първите 3 месеца след започване на лечението, а след това - периодично.

Интерстициална белодробна болест

Случаи на интерстициална белодробна болест са съобщени при някои статини и при фенофибрат, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.8). Проявите могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошено общо здравословно състояние (умора, загуба на тегло и висока температура). Ако има подозрения, че даден пациент е развил интерстициална белодробна болест, лечението с Cholib трябва да бъде спряно.

Захарен диабет

Някои доказателства подсказват, че статините, като клас лекарствени средства, повишават кръвната глюкоза и при някои пациенти с висок риск от захарен диабет в бъдеще могат да предизвикат такива нива на хипергликемия, за които са подходящи формалните грижи за диабетноболни. Над този риск обаче надделява намаляването на съдовия риск от действието на статините, поради което няма причина за спиране на лечението със статини. Рисковите пациенти (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат проследявани както клинично, така и биохимично съгласно националните ръководства.

Венозни тромбемболични събития

При клиничното изпитване FIELD се съобщава за статистически значимо повишаване на честотата на белодробна емболия (0,7% в плацебо групата в сравнение с 1,1% в групата на фенофибрат; $p=0,022$) и статистически незначимо повишаване на дълбоката венозна тромбоза (плацебо 1,0%, 48/4900 пациенти) в сравнение с фенофибрат 1,4% (67/4895); $p=0,074$.

Повишеният риск от случаи на венозна тромбоза може да е свързан с повишените нива на хомоцистеин - рисков фактор за тромбоза, както и с други неопределени фактори. Клиничната значимост на този факт е неясна. Ето защо, трябва да се действа с повишено внимание при пациенти с анамнеза за белодробна емболия.

Миастения гравис

В няколко случая се съобщава, че статините индуцират *de novo* или влошават вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приложението на Cholib трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

Помощни вещества

Тъй като този лекарствен продукт съдържа лактоза, пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит и глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Тъй като този лекарствен продукт съдържа захароза, пациенти с рядко срещани наследствени проблеми на фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захаразо-изомалтазна недостатъчност, не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на една таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с Cholib.

Взаимодействия, отнасящи се до монотерапията

Инхибитори на CYP 3A4

Симвастатин е субстрат на цитохром P450 3A4.

Множество механизми могат да допринасят за потенциалните взаимодействия с инхибиторите на HMG Co-A редуктаза. Лекарства или билкови продукти, които инхибират определени ензими (напр. CYP3A4) и/или транспортни (напр. OATP1B) пътища, могат да повишат плазмените концентрации на симвастатин и симвастатинова киселина и могат да доведат до повишен риск от миопатия/рабдомиолиза.

Мощните инхибитори на цитохром P450 3A4 повишават риска от миопатия и рабдомиолиза чрез повишаване на инхибиторната активност на HMG-CoA редуктазата в плазмата по време на лечение със симвастатин. Сред тези инхибитори са итраконазол, кетоконазол, посаконазол, еритромицин, кларитромицин, телитромицин, HIV протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), кобицистат и нефазодон.

Комбинацията с итраконазол, кетоконазол, посаконазол, HIV протеазни инхибитори (напр. нелфинавир), кобицистат, еритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон е противопоказана (вж. точка 4.3). Ако лечението с итраконазол, кетоконазол, посаконазол, еритромицин, кларитромицин или телитромицин е неизбежно, терапията с Cholib трябва да бъде отменена, докато трае курсът на лечение. Необходимо е повишено внимание при комбинирането на Cholib с други по-слаби инхибитори на CYP 3A4: флуконазол, верапамил или дилтиазем (вж. точки 4.3 и 4.4).

Консултирайте се с информацията за предписване за всички съпътстващо използвани лекарства, за да получите повече информация за потенциалните им взаимодействия със симвастатин и/или потенциала за промени в ензимите или транспортерите и възможните корекции на дозата и схемите.

Даназол

Рискът от миопатия и рабдомиолиза е по-висок при съпътстващо приложение на даназол със симвастатин. Дозата на симвастатин не трябва да надвишава 10 mg дневно при пациенти, приемащи даназол. Поради това, съпътстващото приложение на Cholib с даназол е противопоказано (вж. точка 4.3).

Циклоспорин

Рискът от миопатия/рабдомиолиза е по-висок при съпътстващо приложение на циклоспорин със симвастатин. Въпреки, че механизмът не е напълно изяснен, установено е, че циклоспорин повишава плазмената експозиция (AUC) на симвастатинова киселина, вероятно поради частично инхибиране на CYP 3A4 и OATP-1B1 транспортера. Тъй като дозата на симвастатин не трябва да надвишава 10 mg дневно при пациенти, приемащи циклоспорин, съпътстващото приложение на Cholib с циклоспорин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Амиодарон, амлодипин, дилтиазем и верапамил

Рискът от миопатия и рабдомиолиза е по-висок при съпътстващо приложение на амиодарон, амлодипин, дилтиазем или верапамил със симвастатин 40 mg дневно.

В условията на клинично изпитване, за миопатия се съобщава при 6% от пациентите, приемащи симвастатин 80 mg и амиодарон, в сравнение с 0,4% при пациентите, приемащи само 80 mg симвастатин.

съпътстващото приложение на амлодипин и симвастатин е довело до повишаване на експозицията на симвастатинова киселина с 1,6 пъти.

съпътстващото приложение на дилтиазем и симвастатин е довело до повишаване на експозицията на симвастатинова киселина с 2,7 пъти, вероятно поради инхибиране на CYP 3A4.

съпътстващото приложение на верапамил и симвастатин е довело до повишаване на плазмената експозиция на симвастатинова киселина с 2,3 пъти, вероятно отчасти поради инхибиране на CYP 3A4.

Поради това, дозата на Cholib не трябва да надвишава 145 mg/20 mg дневно при пациенти, които приемат амиодарон, амлодипин, дилтиазем или верапамил.

Инхибитори на устойчив протеин на рак на гърдата (BCRP)

Съпътстващото приложение на лекарствени продукти, инхибитори на BCRP, включително продукти, съдържащи елбасвир или гразопревир, може да доведе до повишени плазмени концентрации на симвастатин и повишен риск от миопатия (вж. точки 4.2 и 4.4).

Съпътстващата употреба на симвастатин с рибоциклиб трябва да се избягва.

Съпътстващото приложение на симвастатин с палбоциклиб не се препоръчва, тъй като може да увеличи риска от рабдомиолиза.

Други статини и фибрати

Гемфиброзил повишава AUC на симвастатинова киселина с 1,9 пъти, вероятно поради инхибиране на пътя на глюкурониране. Рискът от миопатия и рабдомиолиза е значимо по-висок при съпътстващо приложение на гемфиброзил със симвастатин. Рискът от рабдомиолиза също е повишен при пациенти, които получават съпътстващо лечение с други фибрати или статини. Поради това, съпътстващото приложение на Cholib с гемфиброзил, с други фибрати или статини е противопоказано (вж. точка 4.3).

Ниацин (никотинова киселина)

Случаи на миопатия/рабдомиолиза се свързват с съпътстващото приложение на статини и ниацин (никотинова киселина) в модифициращи липидите дози (≥ 1 g/ден), като се знае, че ниацинът и статините могат да причиняват миопатия и когато се прилагат поотделно.

Лекарите, които възнамеряват да приложат комбинирано лечение с Cholib и модифициращи липидите дози (≥ 1 g/ден) ниацин (никотинова киселина) или лекарствени продукти, съдържащи ниацин, трябва внимателно да преценят евентуалните ползи и рискове и да проследяват внимателно пациентите за всякакви признаци и симптоми на мускулна болка, болезненост или слабост, особено в началните месеци на лечението и при повишаване на дозата на някой от двата продукта.

Фузидова киселина

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се повиши поради съпътстващото системно приложение на фузидова киселина със статини. Съвместното приложение на тази комбинация може да причини повишаване на плазмените концентрации и на двете вещества. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е от фармакодинамичен или фармакокинетичен тип или от двата типа) засега е неизвестен. Има съобщения за рабдомиолиза (включително някои случаи с фатален край) при пациенти, получаващи тази комбинация.

Ако е необходимо лечение с фузидова киселина, лечението с Cholib трябва да бъде спряно за целия период на терапията с фузидова киселина. (Вижте също и точка 4.4).

Сок от грейпфрут

Сокът от грейпфрут инхибира CYP 3A4. съпътстващото приемане на големи количества (над 1 литър дневно) сок от грейпфрут и симвастатин води до повишаване на плазмената експозиция на симвастатинова киселина със 7 пъти. Приемането на 240 ml сок от грейпфрут сутрин и симвастатин вечер също води до повишаване на плазмената експозиция на симвастатинова киселина с 1,9 пъти. Поради това трябва да се избягва консумацията на сок от грейпфрут по време на лечението с Cholib.

Колхицин

Има съобщения за миопатия и рабдомиолиза при съпътстващо приложение на колхицин и симвастатин при пациенти с бъбречна недостатъчност. Поради това се препоръчва внимателно клинично проследяване на пациентите, които приемат колхицин и Cholib.

Даптомицин

Трябва да се обмисли временно прекъсване на приема на симвастатин при пациенти, приемащи даптомицин, освен ако ползите от съпътстващото приложение не надвишават риска (вж. точка 4.4).

Антагонисти на витамин К

Фенофибрат и симвастатин усилват ефектите на антагонистите на витамин К и може да повишат риска от кървене. Препоръчва се дозата на тези перорални антикоагуланти да бъде намалена до една трета в началото на лечението и след това постепенно да бъде коригирана, ако е необходимо според данните от проследяването на INR (международно нормализирано съотношение). INR трябва да се определи преди започване на лечението с Cholib, както и достатъчно често в ранните етапи на лечение, за да се гарантира, че няма да настъпи значимо изменение в стойностите на INR. След като се документира стабилизиране на стойностите на INR, показателят може да се проследява през интервалите, които обичайно се препоръчват за пациенти, приемащи този тип перорални антикоагуланти. Ако дозата на Cholib бъде променена, или лечението спре, трябва да се повтори описаната по-горе процедура. Лечението с Cholib не се свързва с кървене при пациенти, които не получават антикоагуланти.

Глитазони

За някои случаи на обратима парадоксална редукция на HDL-C се съобщава по време на съпътстващо приложение на фенофибрат и глитазони. Поради това се препоръчва проследяване на HDL -C, в случай, че Cholib се прилага съпътстващо с глитазон, както и спиране на терапията с един от двата продукта, ако HDL-C е твърде нисък.

Рифампицин

Тъй като рифампицин е мощен индуктор на CYP 3A4, който засяга метаболизма на симвастатин, пациенти, които провеждат дългосрочно лечение с рифампицин (напр. лечение на туберкулоза) може да изпитат загуба на ефикасност на симвастатин. При здрави доброволци, плазмената експозиция на симвастатинова киселина е намалена с 93% при съпътстващо приложение с рифампицин.

Ефекти върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Фенофибрат и симвастатин не са нито инхибитори, нито индуктори на CYP 3A4. Поради това не се очаква Cholib да повлиява плазмената концентрация на вещества, които се метаболизират чрез CYP 3A4.

Фенофибрат и симвастатин не са инхибитори на CYP 2D6, CYP 2E1 или CYP 1A2. Фенофибрат е слаб до умерен инхибитор на CYP 2C9 и слаб инхибитор на CYP 2C19 и CYP 2A6.

Пациентите, получаващи съпътстващо Cholib и лекарства, които се метаболизират от CYP 2C19, CYP 2A6, или особено от CYP 2C9 и имат тесен терапевтичен индекс, трябва да се проследяват внимателно, като при необходимост се препоръчва корекция на дозата на тези лекарства.

Взаимодействие между симвастатин и фенофибрат

Ефектите от многократното приложение на фенофибрат върху фармакокинетиката на единични или многократни дози от симвастатин са изследвани в две малки клинични изпитвания (n=12), последвани от по-голямо проучване (n= 85) при здрави доброволци.

При едното проучване AUC на симвастатинова киселина (SVA) - основния активен метаболит на симвастатин, намалява с 42% (90% CI 24%-56%) при комбиниране на еднократна доза от 40 mg симвастатин с многократно приложение на фенофибрат 160 mg. При второто проучване [Bergman et al, 2004] многократното съвместно приложение на симвастатин 80 mg и фенофибрат 160 mg води до намаляване на AUC на SVA с 36% (90% CI 30%-42%). При по-голямото проучване се наблюдава намаляване с 21% (90% CI 14%-27%) на AUC на SVA след многократно съвместно приложение на симвастатин 40 mg и фенофибрат 145 mg вечер. Това не се различава значимо от намаляването с 29% (90% CI 22%-35%) на AUC на SVA, наблюдавано при съвместно приложение през 12 часа: симвастатин 40 mg вечер и фенофибрат 145 mg сутрин.

Не е изследвано дали фенофибратът има ефект върху други активни метаболити на симвастатина.

Точният механизъм на взаимодействие не е известен. Според наличните клинични данни ефектът върху намаляването на LDL-C не се счита за статистически значимо различен от този при монотерапията със симвастатин, когато LDL-C е контролиран при започване на лечението.

Многократното приложение на симвастатин 40 или 80 mg, което е най-високата съобщавана доза, не влияе върху плазмените концентрации на фенофибратна киселина в стационарно състояние.

Препоръките за предписване на взаимодействиящи вещества са описани накратко в следната таблица (вижте също точки 4.2 и 4.3).

Взаимодействащи вещества	Препоръки за предписване
Мощни инхибитори на CYP 3A4: Итраконазол Кетоконазол Флуконазол Посаконазол Еритромицин Кларитромицин Телитромицин HIV протеазни инхибитори (напр., нелфинавир) Нефазодон Кобицистат	Противопоказани с Cholib
Даназол Циклоспорин	Противопоказани с Cholib
Гемфиброзил, Други статини и фибрати	Противопоказани с Cholib
Амиодарон Верапамил Дилтиазем Амлодипин	Противопоказани с Cholib 145 mg/40 mg
Елбасвир Гразопревир	Противопоказани с Cholib 145 mg/40 mg

Взаимодействащи вещества	Препоръки за предписване
Глекапревир Пибрентасвир	Противопоказани с Cholib
Ниацин (никотинова киселина) ≥ 1 g/ден	Избягвайте Cholib, освен ако клиничната полза не надвишава риска Следете пациентите за всякакви признаци и симптоми на мускулни болки, болезненост и слабост
Фузидова киселина	Пациентите трябва да се проследяват внимателно. Може да се обмисли временно спиране на лечението с Cholib.
Сок от грейпфрут	Да се избягва в периода на прием на Cholib
Антагонисти на витамин К	Коригирайте дозата на тези перорални антикоагуланти в зависимост от данните от проследяване на INR
Глитазони	Следете HDL-С и спрете лечението с един от двата лекарствени продукта (глитазон или Cholib), ако HDL-С холестеролът е твърде нисък

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Cholib

Тъй като симвастатин е противопоказан по време на бременност (вж. тук по-долу), Cholib е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Фенофибрат

Няма достатъчно данни от употребата на фенофибрат при бременни жени. Проучванията при животни показват ембриотоксични ефекти в дози, в диапазона на токсичност за майката (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Поради това, фенофибрат може да се прилага по време на бременност само след внимателна оценка на съотношението полза/риск.

Симвастатин

Симвастатин е противопоказан по време на бременност. Безопасността при бременни жени не е установена. Лечението на майката със симвастатин може да намали нивата на мевалонат у плода, който е прекурсор в биосинтезата на холестерол. По тези причини, симвастатин не трябва да се прилага при бременни жени, жени, които се опитват да забременеят или предполагат, че са бременни. Лечението със симвастатин трябва да бъде временно спряно за срока на бременността или докато се установи, че жената не е бременна.

Кърмене

Липсват данни дали фенофибрат, симвастатин и/или метаболитите им се екскретират в кърмата. Поради това, Cholib е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

При опити върху животни са наблюдавани обратими ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3). Липсват клинични данни от употребата на Cholib при бременни жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Фенофибрат не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

В периода след пускане на пазара на симвастатин, замайване се съобщава рядко. Тази нежелана реакция трябва да се има предвид при управление на моторни преводни средства или работа с машини по време на лечение с Cholib.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) по време на лечение с Cholib са повишен креатинин в кръвта, инфекции на горните дихателни пътища, повишен брой на тромбоцитите, гастроентерит и повишена аланин аминотрансфераза.

Табличен списък на нежеланите реакции

По време на четири двойнослепи клинични изпитвания с продължителност 24 седмици, 1 237 пациенти са получили лечение съпътстващо с фенофибрат и симвастатин. В сборен анализ на тези четири изпитвания, честотата на спиране на приема поради появили се по време на лечението нежелани реакции е 5,0% (51 участници от 1012) след 12 седмично лечение с фенофибрат и симвастатин 145 mg/20 mg дневно и 1,8% (4 участници от 225) след 12 седмично лечение с фенофибрат и симвастатин 145 mg/40 mg дневно.

Появилите се по време на лечението нежелани реакции, съобщени при пациенти, получаващи съпътстващо фенофибрат и симвастатин, са описани по-долу по системо-органни класове и по честота.

Нежеланите реакции при Cholib съответстват на тези, които са известни за неговите две активни вещества: фенофибрат и симвастатин

Честотите на нежеланите реакции са групирани по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежелани реакции, наблюдавани при съпътстващо приложение на фенофибрат и симвастатин (Cholib)

Системо-органни класове	Нежелани реакции	Честота
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища, Гастроентерит	чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Повишен брой тромбоцити	чести
Хепатобилиарни нарушения	Повишена аланин аминотрансфераза	чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Дерматит и екзема	нечести
Изследвания	Повишен креатинин в кръвта (вж. точки 4.3 и 4.4)	много чести

Описание на избрани нежелани реакции

Повишаване на креатинина в кръвта: 10% от пациентите имат повишаване на креатинина в сравнение с изходно ниво с повече от 30 $\mu\text{mol/l}$ при съпътстващо приложение на фенофибрат и симвастатин в сравнение с 4,4% при монотерапия със симвастатин. 0,3% от пациентите, при които лекарствата се прилагат съпътстващо, имат клинично значимо повишаване на нивото на креатинина до стойности $\geq 200 \mu\text{mol/l}$.

Допълнителна информация относно отделните активни вещества на комбинацията с фиксирани дози

По-долу са описани допълнителните нежелани реакции, свързани с приложение то на лекарствени продукти, съдържащи симвастатин или фенофибрат, наблюдавани в клинични изпитвания и в периода след пускане на пазара, които е възможно да възникнат при Cholib. Класифицирането им по честота е на базата на наличната информация от кратките характеристики на лекарствените продукти на симвастатин и фенофибрат, които се предлагат в ЕС.

Системо-органични класове	Нежелани реакции (фенофибрат)	Нежелани реакции (симвастатин)	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Намален хемоглобин Намален брой на белите кръвни клетки		редки
		Анемия	редки
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност		редки
		Анафилаксия	много редки
Нарушения на метаболизма и храненето		Захарен диабет****	с неизвестна честота
Психични нарушения		Безсъние	много редки
		Нарушения на съня, включително кошмари, депресия	с неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболие		нечести
		Парестезия, замайване, периферна невропатия	редки
		Нарушена памет/ Загуба на паметта	редки
		Миастения гранис	с неизвестна честота
Нарушения на очите		Замъглено зрение, нарушено зрение	редки
		Очна миастения	с неизвестна честота
Съдови нарушения	Тромбоемболизъм (белодробна емболия, тромбоза на дълбоките вени)*		нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Интерстициална белодробна болест	с неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревни признаци и симптоми (коремна болка, гадене, повръщане, диария, флатуленция)		чести
	Панкреатит*		нечести
		Запек, диспепсия	редки
Хепатобилиарни нарушения	Повишени трансаминази		чести
	Холелитиаза		нечести
	Усложнения на холелитиазата (напр. холецистит, холангит, жлъчна колика, и т.н.)		с неизвестна честота
		Повишена гама глутамилтрансфераза	редки
		Хепатит/жълтеница Чернодробна недостатъчност	много редки

Системо-органни класове	Нежелани реакции (фенофибрат)	Нежелани реакции (симвастатин)	Честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Тежки кожни реакции (например еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермонекролиза и т.н.)		с неизвестна честота
	Кожна свръхчувствителност (напр. обрив, прурит, уртикария)		нечести
	Алопеция		редки
	Реакции на фоточувствителност		редки
		Синдром на свръхчувствителност***	редки
		Лихеноидни лекарствени ерупции	много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулно нарушение (напр. миалгия, миозит, мускулни спазми и слабост)		нечести
	Рабдомиолиза със или без бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4),		редки
		Миопатия** Имуномедирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4)	редки
		Тендинопатия	с неизвестна честота
		Мускулна руптура	много редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Сексуална дисфункция		нечести
		Еректилна дисфункция	с неизвестна честота
		Гинекомастия	много редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения	редки
Изследвания	Повишено ниво на хомоцистеин в кръвта (вж. точка 4.4)*****		много често
	Повишена кръвна урея		редки
		Повишена алкална фосфатаза в кръвта	редки
		Повишено ниво на креатин фосфокиназа в кръвта	редки
		Повишен гликиран хемоглобин	с неизвестна честота
		Увеличена кръвна глюкоза	с неизвестна честота

Описание на избрани нежелани реакции

Панкреатит

* В клиничното проучване FIELD - рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване, проведено при 9 795 пациенти със захарен диабет тип 2 е наблюдавано статистически значимо повишаване на случаите на панкреатит сред пациентите, получавали фенофибрат в сравнение с пациентите, получавали плацебо (0,8% спрямо 0,5%; $p = 0,031$).

Тромбоемболизъм

* В клиничното проучване FIELD се съобщава за статистически значимо повишаване на честотата на белодробна емболия (0,7% [32/4900 пациенти] в плацебо групата в сравнение с 1,1% [53/4895 пациенти] в групата на фенофибрат; $p=0,022$) и статистически незначимо повишаване на дълбоката венозна тромбоза (плацебо 1,0%, [48/4900 пациенти] в сравнение с фенофибрат 1,4% [67/4895]; $p=0,074$).

Миопатия

** При клинично изпитване миопатията настъпва често при пациенти, лекувани със симвастатин 80 mg/ден в сравнение с пациенти, лекувани с 20 mg/ден (съответно 1,0% в сравнение с 0,02%).

Синдром на свръхчувствителност

*** Съобщава се рядко за проявен синдром на свръхчувствителност, който включва някой от следните характеристики: ангиоедем, лупус-подобен синдром, полимиалгия ревматика, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, еозинофилия, повишена скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ), артрит и артралгия, уртикария, фоточувствителност, висока температура, зачервяване на лицето, диспнея, общо неразположение.

Захарен диабет

****Захарен диабет: Рисковите пациенти (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат проследявани както клинично, така и биохимично съгласно националните указания.

Повишено ниво на хомоцистеин в кръвта

***** При клиничното изпитване FIELD, средното повишаване на нивото на хомоцистеин в кръвта при лекувани с фенофибрат пациенти е 6,5 $\mu\text{mol/l}$, което е обратимо при спиране на лечението с фенофибрат.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Cholib

Не е известен специфичен антидот. Ако има съмнение за предозиране, трябва да се приложи симптоматично лечение и при необходимост да се осигурят подходящи общоукрепващи мерки.

Фенофибрат

Прием на свръхдоза фенофибрат е настъпвал само в единични случаи. В болшинството от случаите не се съобщава за симптоми на предозиране. Фенофибрат не може да се елиминира чрез хемодиализа.

Симвастатин

Съобщени са няколко случая на предозиране на симвастатин; максималната приета доза е била 3,6 g. Всички пациенти са се възстановили без последици. Няма специфично лечение за случаите на предозиране. В този случай трябва да се приложат симптоматични и общоукрепващи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Липид-модифициращи вещества, инхибитори на HMG-CoA редуктазата в комбинация с други липидомодифициращи вещества, АТС код: C10BA04

Механизъм на действие

Фенофибрат

Фенофибрат е производно на фибриновата киселина, чиито модифициращи липидите ефекти при хора се медираят чрез активиране на пероксизомния пролифератор-активиран рецептор от тип алфа (Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alpha (PPAR α)).

Чрез активиране на PPAR α , фенофибрат активира производството на липопротеин липаза и намалява производството на апопротеин СIII. Активирането на PPAR α индуцира също така и повишаване на синтеза на апопротеините AI и AII.

Симвастатин

Симвастатин, който е неактивен лактон, се хидролизира в черния дроб до съответната му активна бета-хидроксис киселинна форма, която има мощна активност при инхибиране на HMG-CoA редуктазата (3-хидроксис-3-метилглутарил-CoA редуктаза). Този ензим катализира конверсията (превръщането) на HMG-CoA в мевалонат, което е ранен скоростоопределящ етап при биосинтезата на холестерол.

Cholib:

Cholib съдържа фенофибрат и симвастатин, които са с различни механизми на действие, както е описано по-горе.

Фармакодинамични ефекти

Фенофибрат

Проучванията върху фенофибрат по отношение на липопротеиновите фракции установяват намаляване на нивата на LDL и VLDL холестерол (VLDL-C). Нивата на HDL-C често са повишени. LDL и VLDL триглицеридите са намалени. Цялостният ефект е намаляване на съотношението на липопротеините с ниска и много ниска плътност към липопротеините с висока плътност.

Фенофибратът има и урикозуричен ефект, водещ до намаляване на нивата на пикочна киселина с приблизително 25%.

Симвастатин

Установено е, че симвастатин намалява както повишените, така и нормалните концентрации на LDL-C. LDL се образуват от протеините с много ниска плътност (VLDL) и се катаболизират предимно чрез високоафинитетния LDL рецептор. Механизмът на ефекта на намаляване на LDL от симвастатин може да включва както намаляване на концентрацията на VLDL-C, така и индуциране на LDL рецептор, което води до намалено производство и повишен катаболизъм на LDL-C. Апопротеин В също намалява значително по време на лечението със симвастатин. В допълнение, симвастатин умерено повишава HDL-C и намалява плазмените нива на TG. В

резултат от тези промени съотношението на общия холестерол към HDL-C и на LDL към HDL-C намаляват.

Cholib

Съответните ефекти на симвастатин и фенофибрат се допълват.

Клинична ефикасност и безопасност

Cholib

В клиничната програма са проведени общо четири основни клинични изпитвания. Общо 7 583 участници със смесен тип дислипидемия са били включени в 6-седмичния въвеждащ период със статин. От тях 2 474 души са били рандомизирани за 24 седмично лечение, 1 237 участници са получавали фенофибрат и симвастатин, приложени съпътстващо, а 1 230 участници са получавали монотерапия със статин, като при всички приложения е ставало вечер.

Използвани статини - вид и доза

		Седмица 0 до Седмица 12		Седмица 12 до Седмица 24	
Проучване	Статин – за 6 седмичен въвеждащ период	Статин - монотерапия	Фенофибрат/ симвастатин в комбинация	Статин - монотерапия	Фенофибрат/ симвастатин в комбинация
0501	симвастатин 20 mg	симвастатин 40 mg	симвастатин 20 mg	симвастатин 40 mg	симвастатин 40 mg
0502	симвастатин 40 mg	симвастатин 40 mg	симвастатин 40 mg	симвастатин 40 mg	симвастатин 40 mg
0503	аторвастатин 10 mg	аторвастатин 10 mg	симвастатин 20 mg	аторвастатин 20 mg	симвастатин 40 mg
0504	правастатин 40 mg	правастатин 40 mg	симвастатин 20 mg	правастатин 40 mg	симвастатин 40 mg

Cholib 145/40

В клиничното проучване 0502 е направена оценка на постоянна доза на комбинацията фенофибрат-симвастатин и сравнителен продукт, съдържащ статин, за целия 24-седмичен двойно-сляп период. Първичният критерий за ефикасност е бил превъзходство на комбинацията от фенофибрат 145 и симвастатин 40 mg в сравнение със симвастатин 40 mg по отношение на намаляването на общите триглицериди (TG) и LDL-C и повишаването на HDL-C на седмица 12.

На седмица 12 и седмица 24 комбинацията фенофибрат 145 mg и симвастатин 40 mg (F145/S40) е показала превъзходство спрямо симвастатин 40 mg (S40) по отношение на намаляването на общите триглицериди (TG) и повишаване на HDL-C.

Комбинацията F145/S40 показва превъзходство спрямо S40 по отношение на намаляването на LDL-C само на седмица 24: от статистически недостоверното допълнително намаляване с 1,2% на LDL-C на седмица 12 до статистически значимото намаляване със 7,2% на седмица 24.

Промени в TG, LDL-C и HDL-C в проценти от изходно ниво до Седмица 12 и Седмица 24				
Цялостен анализ на извадка от участници				
Липиден параметър (mmol/l)	Feno 145+Simva 40 (N=221)	Simva 40 (N=219)	Сравняване на лечението*	P-стойност
След 12 седмици	Промяна в %, средна (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
След 24 седмици	Промяна в %, средна (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

*Сравняването на лечението представлява разликата между LS-средните стойности за Feno 145 + Simva 40 и Simva 40, както и съответните 95% CI (доверителен интервал)

Резултатите от изследваните биологични параметри на седмица 24 са представени в следната таблица.

F145/S40 показва статистически значимо превъзходство по отношение на всички параметри с изключение на повишаване на ApoA1.

ANCOVA (ковариационен анализ) на промените в % на TC, не-HDL-C, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI и фибриноген от изходно ниво до Седмица 24 – Цялостен анализ на извадка от участници					
Параметър	Третирана група	N	Средно (SD)*	Сравняване на лечението*	P-стойност
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
Fibrinogen* (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

*Сравняването на лечението представлява разликата между LS-средните стойности за Feno 145 + Simva 40 и Simva 40, както и съответните 95% CI (доверителен интервал). LS (най-малките квадрати средна стойност) SD (стандартно отклонение)

Cholib 145/20

В клиничното изпитване 0501 е направена оценка на 2 различни дози на комбинацията фенофибрат-симвастатин в сравнение със симвастатин 40 mg за 24-седмичен двойно-сляп период. Първичният критерий за ефикасност е бил превъзходство на комбинацията от фенофибрат 145 и симвастатин 20 mg в сравнение със симвастатин 40 mg върху намаляването на TG и повишаването на HDL - C и не по-лошо действие по отношение на намаляване на LDL-C на седмица 12.

Средна промяна в проценти от изходно ниво до Седмица 12				
Цялостен анализ на извадка от участници				
Параметър	Feno 145+Simva 20 (N=493) Средно (SD)	Simva 40 (N=505) Средно (SD)	Сравняване на лечението*	P-стойност
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
Не-HDL-C (mmol/l)	-9,79 (21,32)	-9,79 (20,14)	-0,11 (-2,61; 2,39)	0,931
Апо AI (g/l)	3,97 (13,15)	0,94 (13,03)	2,98 (1,42; 4,55)	<0,001
Апо B (g/l)	-6,52 (21,12)	-7,97 (17,98)	1,22 (-1,19; 3,63)	0,320
Апо B/Апо AI	-8,49 (24,42)	-7,94 (18,96)	-0,73 (-3,44; 1,97)	0,595
Фибриноген (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

*Сравняване на лечението: разлика между средните LS за Feno 145 + Simva 20 и Simva 40, както и съответния им 95% доверителен интервал

След първите 12 седмици от лечението комбинацията от фенофибрат 145 mg и симвастатин 20 mg показва превъзходство спрямо симвастатин 40 mg по отношение на намаляването на TG и повишаването на HDL-C, но не покрива критериите за не по-лошо действие по отношение LDL-C. Комбинацията от фенофибрат 145mg и симвастатин 20 mg показва статистически значимо превъзходство по отношение на повишаването на апоAI и намаляването на фибриногена в сравнение със симвастатин 40 mg.

Подкрепящо проучване

Клиничното изпитване за липиди със заглавие „Мерки за контролиране на сърдечносъдовия риск при диабет“ (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)) е рандомизирано, плацебо-контролирано върху 5 518 пациенти със захарен диабет тип 2, лекувани с фенофибрат в допълнение към симвастатин. Лечението с фенофибрат плюс симвастатин не е показало статистически значими разлики в сравнение с монотерапията със симвастатин по отношение на съставния първичен резултат, включващ нефатален миокарден инфаркт, нефатален мозъчен удар и сърдечно-съдова смърт (коефициент на риск [HR] 0,92; 95% CI 0,79-1,08, p = 0,32; намаляване на абсолютния риск: 0,74%). В предварително определените подгрупи от дислипидемични пациенти, дефинирани като такива със стойности на HDL-C в най-ниския тертил (≤ 34 mg/dl или 0,88 mmol/l) и в най-високия тертил за TG (≥ 204 mg/dl или 2,3 mmol/l) на изходното ниво, лечението с фенофибрат плюс симвастатин е показало 31% относително намаляване в сравнение с монотерапията със симвастатин съдейки по първичния резултат (съотношение на риск [HR] 0,69; 95% CI 0,49-0,97, p = 0,03; абсолютно намаляване на риска: 4,95%). Анализ на друга предварително дефинирана подгрупа е установил статистически достоверно влияние на лечението в зависимост от пола (p = 0,01), което показва възможна полза от лечението с комбинирана терапия при мъжете (p = 0,037), но потенциално по-висок риск по отношение на първичния резултат при жените, лекувани с комбинираната терапия в сравнение с монотерапията със симвастатин (p = 0,069). Това не е било наблюдавано при посочената по-горе подгрупа от пациенти с дислипидемия, но от друга страна липсват и сигурни доказателства за полза при жени с дислипидемия, лекувани с фенофибрат плюс симвастатин и възможни вредни ефекти в тази подгрупа не могат да бъдат изключени.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Cholib във всички подгрупи на педиатричната популация при комбинирана дислипидемия (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Средногеометричните съотношения и 90% CI за сравняване на AUC, AUC(0-t) и C_{max} за фенофибратна киселина, симвастатин и симвастатин киселина на комбинацията с комбинацията с фиксирани дози Cholib 145 mg/40 mg и съпътстващо приложени самостоятелни таблетки 145 mg фенофибрат и 40 mg симвастатин, така както са използвани в тази клинична програма са попадали в диапазона на 80-125% биоеквивалентност.

Абсорбция

Максималните плазмени концентрации (C_{max}) на фенофибрат настъпват от 2 до 4 часа след перорално приложение. Плазмените концентрации са стабилни по време на продължително лечение при всеки един индивид.

Фенофибратът е водонеразтворим и трябва да се приема с храна за улесняване на абсорбцията. Използването на микроенизиран фенофибрат и технологията NanoCrystal® за производство на лекарствената форма на фенофибрат 145 mg таблетки повишава абсорбцията му.

За разлика от предишните лекарствени форми на фенофибрат, максималната плазмена концентрация и общата експозиция при този вид форма не зависи от приема на храна.

Проучване относно ефекта на храненето включващо приложение на посочената лекарствена форма на фенофибрат в таблетка от 145 mg на здрави мъже и жени - доброволци, както на гладно, така и след обилно хранене с високо съдържание на мазнини показва, че експозицията (AUC и C_{max}) на фенофибринова киселина не се влияе от храна. Поради това, фенофибратът в филмирани таблетки Cholib могаже да се взема независимо от храненията.

Кинетични проучвания след приложение на единична доза и след продължително лечение показват, че лекарството не кумулира.

Симвастатин е неактивен лактон, който лесно се хидролизира *in vivo* до съответната бета-хидрокси киселина - мощен инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Хидролизата се извършва основно в черния дроб; степента на хидролиза в човешката плазма е много ниска.

Симвастатин се адсорбира добре и претърпява екстензивен чернодробен метаболизъм на първо преминаване. Екстракцията в черния дроб зависи от чернодробния кръвоток. Черният дроб е основното място на действие на активната форма. Установено е, че наличността на бета-хидрохикиселината в системното кръвообращение след перорална доза симвастатин е под 5% от дозата. Максималната плазмена концентрация на активните инхибитори се достига за приблизително 1-2 часа след приложение то на симвастатин. Едновременният прием с храна не влияе върху абсорбцията.

Фармакокинетиката на симвастатин при еднократно и многократно приложение показва, че няма кумулиране на лекарственият продукт след многократно приложение.

Разпределение

Фенофибриновата киселина се свързва във висока степен с плазмения албумин (над 99%). Свързването на симвастатин и на активния му метаболит е > 95%.

Биотрансформация и елиминиране

След перорално приложение фенофибрат се хидролизира бързо под действието на естерази до активния метаболит - фенофибринова киселина. В плазмата не се открива непроменен

фенофибрат. Фенофибрат не е субстрат на CYP 3A4. Не участва в микрозомен чернодробен метаболизъм.

Лекарството се екскретира основно в урината. На практика, цялото количество от лекарството се елиминира за не повече от 6 дни. Фенофибрат се екскретира предимно под формата на фенофибринова киселина и нейния глюкуронов конюгат. При пациенти в старческа възраст не настъпва промяна на привидния общ плазмен клирънс на фенофибринова киселина.

Кинетични изпитвания след приложение на единична доза и след продължително лечение показват, че лекарството не кумулира. Фенофибровата киселина не се елиминира чрез хемодиализа.

Среден плазмен полуживот: средното време на елиминиране от плазмата на фенофибриновата киселина е приблизително 20 часа.

Симвастатин е субстрат на цитохром CYP 3A4 и ефлуксияния транспортер BCRP. Симвастатин постъпва активно в хепатоцитите чрез транспортиращия OATP1B1. Основните метаболити на симвастатин, които се откриват в човешката плазма са бета-хидроксикиселина и четири допълнителни метаболита. След перорална доза от радиоактивен симвастатин, приложена на човек, 13% от радиоактивността се екскретира в урината и 60% - в изпражненията до 96 часа. Установеното количество в изпражненията представлява еквиваленти на абсорбирания лекарствен продукт, отделен в жлъчката, както и на неабсорбирания лекарствен продукт. След интравенозна инжекция на метаболита бета-хидроксикиселина, неговият полуживот е средно около 1,9 часа. Средно едва около 0,3% от приложената интравенозна доза се екскретира в урината като инхибитори.

Ефектите от многократното приложение на фенофибрат върху фармакокинетиката при еднократно или многократно приложение на симвастатин са изследвани в две малобройни клинични изпитвания (n=12), последвани от по-многобройно клинично изпитване (n= 85) при здрави доброволци.

При едното проучване AUC на симвастатин киселина(SVA) - основния активен метаболит на симвастатина, е намаляла с 42% (90% CI 24%-56%) при комбиниране на единична доза 40 mg симвастатин с многократно приложение на фенофибрат 160 mg. При второто проучване [Bergman et al, 2004] многократното съвместно приложение на симвастатин 80 mg и фенофибрат 160 mg е довело до намаляване на AUC на SVA с 36% (90% CI 30%-42%). При по-многобройното клинично изпитване е наблюдавано намаляване с 21% (90% CI 14%-27%) на AUC на SVA след многократно съвместно приложение на симвастатин 40 mg и фенофибрат 145 mg вечер. Това не се различава значително от намаляването с 29% (90% CI 22%-35%) на AUC на SVA, наблюдавано при съвместно приложение с интервал от 12 часа: симвастатин 40 mg вечер и фенофибрат 145 mg сутрин.

Не е изследвано дали фенофибратът има ефект върху други активни метаболити на симвастатина.

Точният механизъм на взаимодействие не е известен. Според наличните клинични данни ефектът върху намаляването на LDL-C не се счита за статистически значимо различен от този при монотерапията със симвастатин, когато LDL-C е контролиран при започване на лечението.

Многократното приложение на симвастатин 40 или 80 mg, което е най-високата съобщавана доза, не влияе върху плазмените концентрации на фенофибриновата киселина в стационарно (steady state) състояние.

Специални популации

Носителите на гена SLCO1B1 алел c.521T>C са с по-ниска активност на OATP1B1. Средната експозиция (AUC) на основния активен метаболит, симвастатинова киселина е 120% при хетерозиготните носители (CT) на алела C и 221% при хомозиготните (CC) носители спрямо

тази при пациентите, които имат най-честия генотип (TT). Сред населението на Европа алелът С е с честота 18%. При пациенти с полиморфизъм на SLCO1B1 съществува риск от повишена експозиция на симвастатин, което може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. точка 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани предклинични изпитвания за безопасност на комбинацията с фиксирани дози Cholib.

Фенофибрат

Проучванията за остра токсичност не показват специфична токсичност на фенофибрат.

При тримесечно неклинично изпитване върху плъхове с перорален прием на фенофибринова киселина - активния метаболит на фенофибрат, са наблюдавани токсичност за скелетните мускули (особено онези, богати на миофибри от тип I -бавно оксидиращи) и сърдечна дегенерация, анемия и намаление на телесното тегло при нива на експозиция ≥ 50 пъти по-високи от експозицията при хора, водеща до скелетна токсичност и > 15 пъти по-голяма от експозицията, водеща до кардиомиотоксичност.

Обратими язви и ерозии на стомашно-чревния тракт са настъпили при кучета, третирани в продължение на 3 месеца при експозиции, които са били около 7 пъти колкото клиничната AUC.

Изпитвания за мутагенност на фенофибрат са дали отрицателен резултат.

При плъхове и мишки чернодробни тумори са установени в рамките на изпитвания за канцерогенност, които се отдават на пероксизомна пролиферация. Промените са специфични за гризачи и не са били наблюдавани при други видове при сравними нива на дозата. Това няма отношение за клиничната употреба при хора.

Изпитванията при мишки, плъхове и зайци не показват тератогенен ефект. Ембриотоксични ефекти са наблюдавани в дози в диапазона на токсичност за майката. Удължен гестационен период и трудности при раждането са наблюдавани при високи дози.

Не са установени ефекти върху фертилитета при неклинични проучвания за репродуктивна токсичност, проведени с фенофибрат. Установена е, обаче, обратима хипоспермия и тестикулна вакуолизация и незрелост на яйчниците в условията на изпитване за токсичност при многократно приложение с фенофибринова киселина при млади кучета.

Симвастатин

На основание данните от конвенционалните проучвания при животни по отношение на фармакодинамика, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и канцерогенност, не се очакват други рискове за пациента, освен тези, които могат да бъдат относени към фармакологичните механизми. При максимално поносими дози както при плъхове, така и при зайци, симвастатин не предизвиква малформации на плода и няма ефект върху фертилитета, репродуктивните функции и неонаталното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Бутилхидроксианизол (E320)

Лактоза монохидрат

Натриев лаурилсулфат
Нишесте, прежелатинизирано (царевично)
Натриев докузат
Захароза
Лимонена киселина монохидрат (E330)
Хипромелоза (E464)
Кросповидон (E1202)
Магнезиев стеарат (E572)
Силицизирана микрокристална целулоза (състои се от целулоза, микрокристална и силициев диоксид, колоиден безводен)
Аскорбинова киселина (E300)

Филмово покритие:

Поли(винилов алкохол), частично хидролизиран (E1203)
Титанов диоксид (E171)
Талк (E553b)
Лецитин (получен от соя (E322))
Ксантанова гума (E415)
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Al/ Alблестери

Съдържание на опаковката: 10, 30 и 90 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ирландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/866/003-004

EU/1/13/866/006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 август 2013 г.

Дата на последно подновяване: 16 май 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от шест месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cholib 145 mg/20 mg филмирани таблетки
фенофибрат/симвастатин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 145 mg фенофибрат и 20 mg симвастатин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа: лактоза, захароза, лецитин (получен от соя (E322)), сънсет жълто FCF (E110).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ирландия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/866/001 10 филмирани таблетки
EU/1/13/866/002 30 филмирани таблетки
EU/1/13/866/005 90 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Cholib 145 mg/20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

<PC: {номер} [код на продукта]
SN: {номер} [сериен номер]
NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]>

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cholib 145 mg/20 mg таблетки
фенофибрат/симвастатин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viatrix

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cholib 145 mg/40 mg филмирани таблетки
фенофибрат/симвастатин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 145 mg фенофибрат и 40 mg симвастатин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа: лактоза, захароза, лецитин (получен от соя (E322))

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ирландия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/866/003 10 филмирани таблетки
EU/1/13/866/004 30 филмирани таблетки
EU/1/13/866/006 90 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Cholib 145 mg/40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

<PC: {номер} [код на продукта]
SN: {номер} [сериен номер]
NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]>

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cholib 145 mg/40 mg таблетки
фенофибрат/симвастатин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viatis

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Cholib 145 mg/20 mg филмирани таблетки

фенофибрат/симвастатин
(fenofibrate/simvastatin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Cholib и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Cholib
3. Как да приемате Cholib
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Cholib
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Cholib и за какво се използва

Cholib съдържа две различни активни вещества: фенофибрат (принадлежи към групата на т.нар. "фибрати") и симвастатин (принадлежи към групата на т.нар. "статици"). И двете се използват за намаляване на нивата на общия холестерол, "лошия" холестерол (LDL холестерол) и мастни вещества, наречени триглицериди в кръвта. В допълнение, и двете повишават нивата на "добрия" холестерол (HDL холестерол).

Какво трябва да знам за холестерола и триглицеридите?

Холестеролът е едно от няколкото мастни вещества в кръвта. Общият холестерол се състои основно от LDL и HDL холестерол.

LDL холестеролът често е наричан „лош“ холестерол, тъй като може да се натрупва в стените на артериите и да образува плаки. С времето това натрупване на плаки може да доведе до запушване на артериите.

HDL холестеролът често е наричан „добър“ холестерол, тъй като помага за предотвратяване натрупването на „лош“ холестерол в артериите и предпазва от сърдечносъдови заболявания.

Триглицеридите са друг вид мастни вещества в кръвта. Те могат да повишат риска от развитие на сърдечносъдови заболявания.

При повечето хора в началото няма признаци за проблеми, свързани с холестерола или триглицеридите. Вашият лекар може да измери липидите с обикновено изследване на кръвта. Редовно посещавайте Вашия лекар, за да следите нивото на липидите.

Cholib се използва при възрастни с висок риск от проблеми, като например инфаркт и мозъчен инсулт, при които наред с това са повишени нивата на 2 вида масти в кръвта (триглицеридите и LDL холестерола). Той се дава, за да намали триглицеридите и да повиши добрия холестерол (HDL-холестерол), след като лошият холестерол (LDL-холестерол) вече се контролира със симвастатин, прилаган самостоятелно в доза 20 mg.

Трябва да продължите бедната на мазнини диета или другите мерки (например физически упражнения, отслабване) по време на лечението с Cholib.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Cholib

Не приемайте Cholib:

- ако сте алергични към фенофибрат или симвастатин или към някоя от останалите съставки на Cholib (изброени в точка 6)
- ако сте алергични към фъстъци, фъстъчено олио, лецитин от соя или свързани вещества
- ако докато сте вземали други лекарства сте имали алергична реакция или увреждане на кожата от слънчева светлина или УВ лъчи (тези лекарства включват други фибрати и противовъзпалително лекарство наречено "кетопрофен")
- ако имате проблеми с черния дроб или жлъчния мехур.
- ако имате панкреатит (възпаление на панкреаса, което предизвиква коремна болка), което не е причинено от високи нива на мазнини в кръвта
- ако имате умерени или тежки проблеми с бъбреците
- ако имате анамнеза за проблеми с мускулите по време на лечение за намаляване на нивата на мастните вещества в кръвта с някое от активните вещество на това лекарство или с други статини (като например аторвастатин, правастатин или розувастатин) или фибрати (като например безафибрат или гемфиброзил)
- ако вече вземате следните лекарства:
 - даназол (изкуствено създаден хормон за лечение на ендометриоза)
 - циклоспорин (лекарство, което често се използва при пациенти с трансплантирани органи)
 - итраконазол, кетоконазол, флуконазол или посаконазол (лекарства за гъбични инфекции)
 - ХИВ протеазни инхибитори, като например индинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир (лекарства, използвани за лечение на ХИВ инфекция и СПИН)
 - кобицистат (лекарство, използвано за ХИВ инфекция)
 - глекапревир или пибрентасвир (използвани за лечение на инфекция с вируса на хепатит С)
 - еритромицин, кларитромицин или телитромицин (лекарства срещу бактериални инфекции)
 - нефазодон (лекарство срещу депресия)
- ако вече се лекувате и ще продължавате лечението си със:
 - фибрат (напр. гемфиброзил)
 - статин (лекарство за намаляване на нивата на мастите в кръвта, например симвастатин, аторвастатин)
- ако сте на възраст под 18 години
- ако сте бременна или кърмите

Не вземайте Cholib, ако някое от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Cholib, ако:

- имате намалена активност на щитовидната жлеза (хипотиреоидизъм)

- предстои Ви операция. Възможно е да се наложи да спрете за кратко време приема на Cholib.
- пиете алкохол в големи количества (повече от 21 единици (210 ml) чист алкохол седмично)
- имате гръдна болка и чувствате задух. Това може да са признаци на кръвен съсирек в белия Ви дроб (белодробна емболия)
- имате тежко белодробно заболяване
- имате бъбречно заболяване
- Вие или Ваш близък роднина има проблеми с мускулите, които се предават по наследство в семейството
- вземате или през последните 7 дни сте вземали лекарство, наречено фузидова киселина (лекарство срещу бактериална инфекция)
- вземате антивирусни средства срещу хепатит С, като елбасвир или гразопревир (използват се за лечение на инфекция с вируса на хепатит С)
- ако имате или сте имали миастения (заболяване, което се проявява с обща мускулна слабост, в някои случаи включваща и мускулите, които участват при дишането), или очна миастения (заболяване, причиняващо слабост на очния мускул), тъй като статините понякога могат да влошат заболяването или да доведат до поява на миастения (вж. точка 4).

Ако някое от горните се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате Cholib. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Също така, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако имате мускулна слабост, която е постоянна. Може да е необходимо провеждането на допълнителни изследвания и прием на допълнителни лекарства за диагностика и лечение на това състояние.

Вашият лекар трябва да Ви направи изследване на кръвта, преди да започнете да приемате Cholib. Това се прави, за да се установи дали черният Ви дроб функционира добре.

Възможно е Вашият лекар да пожелае да Ви направи изследване на кръвта, за да провери дали черният Ви дроб функционира добре след като сте започнали да приемате Cholib.

Докато приемате това лекарство, Вашият лекар ще следи внимателно състоянието Ви, в случай, че страдате от диабет или има риск да развиете диабет. Възможно е да има риск от развитие на диабет, ако имате високи нива на захар и мазнини в кръвта си, ако сте с наднормено тегло и имате високо кръвно налягане.

Вашият лекар може да Ви направи изследване на кръвта, за да провери Вашите мускули преди и след започване на лечението.

Деца и юноши

Cholib не трябва да се дава на деца и юноши (на възраст под 18 години).

Други лекарства и Cholib

Изключително важно е да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това се отнася и до лекарства, отпускани без рецепта, включително билкови лекарства.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт ако приемате някое от следните лекарства:

- даназол (изкуствено създаден хормон за лечение на ендометриоза)
- циклоспорин (лекарство, което често се използва при пациенти с трансплантирани органи)
- итраконазол, кетоконазол, флуконазол или посаконазол (лекарства за гъбични инфекции)

- ХИВ протеазни инхибитори, като например индинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир (лекарства, използвани за лечение на ХИВ инфекция и СПИН)
- кобицистат (лекарство, използвано за ХИВ инфекция)
- глекапревир или пибрентасвир (използвани за лечение на инфекция с вируса на хепатит С)
- еритромицин, кларитромицин или телитромицин (лекарства срещу бактериални инфекции)
- нефазодон (лекарство срещу депресия)
- фибрат (напр. фенофибрат, гемфиброзил)
- статин (например симвастатин, аторвастатин)
- даптомицин (лекарство, използвано за лечение на усложнени инфекции на кожата и меките тъкни, и при наличие на бактерии в кръвта)
- рибоциклиб (използва се за лечение на рак на гърдата)
- палбоциклиб (използва се за лечение на рак на гърдата).

Не вземайте Cholib, ако някое от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

По-специално, кажете на Вашият лекар или фармацевт ако вземате някое от следните лекарства (приема на Cholib с което и да е от тези лекарства може да повиши риска от мускулни проблеми):

- високи дози от най-малко 1 грам дневно на ниацин (никотинова киселина) или лекарства, съдържащи ниацин (лекарство за намаляване нивото на мастите в кръвта)
- колхицин (лекарство, използвано за лечение на подагра)

Не приемайте фузидова киселина (лекарство срещу бактериална инфекция), докато приемате това лекарство.

Както и при лекарствата, изброени по-горе, информирайте Вашия лекар или фармацевт ако приемате или наскоро се приемали или е възможно да приемате някое от следните лекарства:

- антикоагуланти, като например варфарин, флуиндион, фенпрокумон или аценокумарол (лекарства, които предотвратяват образуването на кръвни съсиреци)
- пиоглитазон (специфичен клас лекарства за лечение на диабет)
- рифампицин (лекарство, използвано за лечението на туберкулоза)
- елбасвир или grazoprevir (използвани за лечение на инфекция с вируса на хепатит С)

Ако някое от горните се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате Cholib. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Cholib с храна и напитки

Сокът от грейпфрут съдържа един или повече компонента, които променят начина, по който организмът използва Cholib. Не консумирайте сок от грейпфрут с Cholib, тъй като това може да повиши риска от проблеми с мускулите Ви.

Бременност и кърмене

- Не приемайте Cholib ако сте бременна, опитвате да забременеете или мислите че може да сте бременна. Ако забременеете докато приемате Cholib, незабавно спрете да го вземате и се свържете с Вашия лекар.
- Не приемайте Cholib ако кърмите или планирате да кърмите бебето си, тъй като не е известно дали това лекарство преминава в кърмата.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Cholib да засегне способността Ви да шофирате или работите с инструменти или машини. Трябва обаче да се има пред вид, че някои хора получават замаяване след приема на Cholib.

Важна информация относно някои от съставките на Cholib

Cholib съдържа видове захари, които се наричат лактоза и захароза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, говорете с Вашия лекар преди да приемате това лекарство.

Cholib съдържа соев лецитин. Ако сте алергични към фъстъци, соя или фъстъчено олио, не използвайте Cholib.

Cholib съдържа сънсет жълто FCF (E110), което може да предизвика алергични реакции.

3. Как да приемате Cholib

Винаги приемайте това лекарство, точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще определи подходящия за Вас вид таблетки в зависимост от състоянието Ви, текущото Ви лечение и личния Ви рисков статус.

Обичайната доза е една таблетка дневно.

Можете да приемате Cholib със или без храна.

Глътнете таблетката с чаша вода.

Не разтрошавайте и не дъвчете таблетката.

Трябва да продължите бедната на мазнини диета или другите мерки (например физически упражнения, отслабване) по време на лечението с Cholib.

Ако сте приели повече от необходимата доза Cholib

Ако сте приели повече от необходимата доза Cholib или ако друг човек е взел Вашето лекарство, информирайте Вашия лекар или фармацевт или се свържете с най-близката болница.

Ако сте пропуснали да приемете Cholib

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка. Вземете следващата таблетка на следващия ден в обичайния за Вас час. Ако това Ви безпокои, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Cholib може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

- Необяснима мускулна болка, болезненост или слабост може да са признаци на разпад на мускулите. Поради това, моля, свържете се незабавно с Вашия лекар, ако получите някои от тези симптоми. Това е така, защото съществуват редки случаи на сериозни мускулни проблеми, включително разпад мускулите, което води до увреждане на бъбреците и в

много редки случаи е настъпвала смърт. В сравнение с фибрат или статин поотделно, рискът от разпад на мускулите е по-висок, когато тези две лекарства се вземат заедно, като при Cholib. Той е по-висок при жени и при пациенти на възраст 65 години или повече.

Някои пациенти са получили следните сериозни нежелани реакции, докато са приемали фенофибрат или симвастатин (двете активни съставки на Cholib):

- реакциите на свръхчувствителност (алергични реакции) включват подуване на лицето, езика и гърлото, което може да причини затруднено дишане (ангиоедем) (редки)
- сериозна алергична реакция, която може да причини затруднено дишане или замаяност (анафилаксия) (много редки) реакции на свръхчувствителност към Cholib със симптоми като например: болки или възпаление на ставите, възпаление на кръвоносните съдове, необичайна поява на кръвонасядания (синини), кожни обриви или подуване на кожата, копривна треска, повишена чувствителност към слънце, висока температура, зачервяване на лицето, недостиг на въздух и общо неразположение, лупус-подобно заболяване (включва обрив, ставни нарушения и ефекти върху белите кръвни клетки)
- крампи или болезнени, напрегнати или отслабени мускули, мускулно разкъсване - това може да са признаци на мускулно възпаление или разпад, което може да причини увреждане на бъбреците и дори смърт
- стомашни болки - това може да е признак, че панкреасът Ви е възпален (панкреатит)
- болки в гръдния кош и чувство на задух - това може да са признаци на кръвен съсирек в белия Ви дроб (белодробна емболия)
- болка, зачервяване или подуване на краката - те може да са признаци на кръвен съсирек в крака (дълбока венозна тромбоза)
- пожълтяване на кожата и бялото на очите (жълтеница) или повишаване на нивата на чернодробните ензими - това може да са признаци на възпален черен дроб (хепатит и чернодробна недостатъчност)
- повишена чувствителност на кожата Ви към слънчева светлина, кварцови лампи или солариуми
- обрив, който може да се появи по кожата или рани в устата (лихеноидни лекарствени ерупции)

Ако получите някоя от изброените до тук сериозни нежелани реакции, спрете да приемате Cholib и информирайте незабавно Вашия лекар или отидете в спешното отделение в най-близката до Вас болница - може да Ви бъде необходима спешна медицинска помощ.

Някои пациенти са получили следните сериозни нежелани реакции, докато са приемали Cholib, фенофибрат или симвастатин:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- повишаване на кръвните нива на “креатинина” (вещество, което се отделя през бъбреците)
- повишаване на кръвните нива на “хомоцистеина” (твърде големи количества от тази аминокиселина в кръвта са свързани с повишен риск от исхемична болест на сърцето, мозъчен удар и болест на периферните съдове, въпреки, че причинно-следствена връзката не е установена и до момента)

Чести нежелани реакции (засягат до 1 на 10 души):

- повишен брой на тромбоцитите в кръвта
- повишени стойности на чернодробните функционални показатели (трансаминази)
- храносмилателни смущения (стомашни болки, гадене, повръщане, диария и газове)
- инфекции на горните дихателни пътища

Нечести нежелани реакции (засягат до 1 на 100 души):

- проблеми с мускулите
- камъни в жлъчката
- обриви, сърбеж, червени петна по кожата
- главоболие
- сексуални проблеми

Редки нежелани реакции (засягат до 1 на 1 000 души):

- намален брой на червените кръвни клетки (анемия)
- изтръпване или слабост в ръцете и краката
- обърканост
- чувство на замаяност
- чувство на преумора (астения)
- повишаване на “уреята” - произвежда се от бъбреците - установява се с изследвания
- повишаване на “гама-глутамил трансферазата” - произвежда се от черния дроб - установява се с изследвания
- повишаване на “алкалната фосфатаза” - произвежда се от жлъчната система - установява се с изследвания
- повишаване на “креатин фосфокиназата” - произвежда се от мускулите - установява се с изследвания
- намаляване на хемоглобина (който пренася кислорода в кръвта) и белите кръвни клетки - установява се с изследвания.
- трудно заспиване
- лоша памет или загуба на паметта
- косопад
- запек
- диспепсия (нарушение на храносмилането)
- замъглено зрение; нарушено зрение

Много редки нежелани реакции (засягат до 1 на 10 000 души)

- гинекомастия (уголемяване на гърдите при мъже)

Следните нежелани лекарствени реакции се съобщават, но честотата им не може да се определи от наличната информация (с неизвестна честота):

- тежък алергичен кожен обрив с мехури
- усложнения от камъни в жлъчката, като например колики поради камък в жлъчните канали, инфекции на жлъчните канали или жлъчния мехур
- захарен диабет
- еректилна дисфункция
- чувство на потиснатост
- нарушения на съня, включително кошмари
- особено белодробно заболяване със затруднено дишане (наречено интерстициална белодробна болест)
- мускулна слабост, която е постоянна
- повишаване на “гликирания хемоглобин” и нивата на кръвната захар - (маркери за контрол на кръвната захар при захарен диабет) - открива се чрез изследвания
- миастения гравис (заболяване, причиняващо обща мускулна слабост, в някои случаи включваща и мускулите, които участват при дишането). Очна миастения (заболяване, причиняващо слабост на очния мускул). Говорете с Вашия лекар, ако изпитвате слабост в ръцете или краката, която се влошава след периоди на активност, имате двойно виждане или увисване на клепачите, затруднено преглъщане или задух.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Cholib

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Cholib след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след съкращението "Годен до:/EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Cholib

Активните вещества са фенофибрат и симвастатин. Всяка таблетка съдържа 145 mg фенофибрат и 20 mg симвастатин.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на една таблетка, т.е. практически не съдържа натрий..

Другите съставки са:

Ядро на таблетката:

бутилхидроксианизол (E320), лактоза монохидрат, натриев лаурилсулфат, прежелатинизирано (царевично) нишесте, натриев докусат, захароза, лимонена киселина монохидрат (E330), хипромелоза (E464), кросповидон (E1202), магнезиев стеарат (E572), силифицирана микрокристална целулоза (състои се от микрокристална целулоза и колоиден, безводен силициев диоксид.), аскорбинова киселина (E300).

Филмово покритие:

частично хидролизиран поли (винилов алкохол) (E1203), титанов диоксид (E171), талк (E553b), лецитин (получен от соя (E322)), ксантанова гума (E415), червен железен диоксид (E172), жълт железен оксид (E172), сънсет жълто FCF (E110).

Как изглежда Cholib и какво съдържа опаковката

Овална, двойноизпъкнала, жълтокафява, филмирана таблетка със скосени ръбове и надпис 145/20 от едната страна. Размерите са приблизително 19,3 x 9,3 mm и теглото на таблетката е около 734 mg.

Таблетките се предлагат в картонени кутии с блистери, съдържащи 10, 30 или 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Viatri Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Ирландия

Производител:

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

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Viatri

Tél/Tel: +32 2 658 61 00

Ireland

Viatri Limited

Tel: +353 1 8711600

Norge

Viatri AS

Tlf: +47 66 75 33 00

България

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 4455 400

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Österreich

Viatri Austria GmbH

Tel: +43 1 863 90

Česká republika

Viatri CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Italia

Viatri Italia S.r.l.

Tel: +39 (0) 2 612646921

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

Danmark

Viatri ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Portugal

Viatri Healthcare Lda.

Tel : +351 214 127 200

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Latvija

Viatri SIA

Tel: +371 67 605 580

România

BGP Products S.R.L.

Tel: +40 372 579 000

Eesti

Viatri OÜ

Tel: +372 6363052

Lietuva

Viatri UAB

Tel: +370 52 051 288

Slovenija

Viatri d.o.o.

Tel: +386 (0)123 63 180

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Luxembourg/Luxemburg

Viatri

Tél/Tel: +32 2 658 6100

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

Magyarország

Viatri Healthcare Kft.

Tel.: +36 1 465 2100

Suomi/Finland

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

France

Viatri Santé

Tél: +33 (0)1 40 80 15 55

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel: +356 21 22 01 74

Sverige

Viatri AB

Tel: +46 8 630 19 00

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 599

Nederland

Viatri Healthcare B.V.

Tel: +31 (0)20 426 33 00

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Cholib 145 mg/40 mg филмирани таблетки

фенофибрат/симвастатин
(fenofibrate/simvastatin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Cholib и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Cholib
3. Как да приемате Cholib
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Cholib
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Cholib и за какво се използва

Cholib съдържа две различни активни вещества: фенофибрат (принадлежи към групата на т.нар. "фибрати") и симвастатин (принадлежи към групата на т.нар. "статици"). И двете се използват за намаляване на нивата на общия холестерол, "лошия" холестерол (LDL холестерол) и мастни вещества, наречени триглицериди в кръвта. В допълнение, и двете повишават нивата на "добрия" холестерол (HDL холестерол).

Какво трябва да знам за холестерола и триглицеридите?

Холестеролът е едно от няколкото мастни вещества в кръвта. Общият холестерол се състои основно от LDL и HDL холестерол.

LDL холестеролът често е наричан „лош“ холестерол, тъй като може да се натрупва в стените на артериите и да образува плаки. С времето това натрупване на плаки може да доведе до запушване на артериите.

HDL холестеролът често е наричан „добър“ холестерол, тъй като помага за предотвратяване на натрупването на „лош“ холестерол в артериите и предпазва от сърдечносъдови заболявания. Триглицеридите са друг вид мастни вещества в кръвта. Те могат да повишат риска от развитие на сърдечносъдови заболявания.

При повечето хора в началото няма признаци за проблеми, свързани с холестерола или триглицеридите. Вашият лекар може да измери липидите с обикновено изследване на кръвта. Редовно посещавайте Вашия лекар, за да следите нивото на липидите.

Cholib се използва при възрастни с висок риск от проблеми, като например инфаркт и мозъчен инсулт, при които наред с това са повишени нивата на 2 вида масти в кръвта (триглицеридите

и LDL холестерола). Той се дава, за да намали триглицеридите и да повиши добрия холестерол (HDL-холестерол), след като лошият холестерол (LDL-холестерол) вече се контролира със симвастатин, прилаган самостоятелно в доза 40 mg.

Трябва да продължите бедната на мазнини диета или другите мерки (например физически упражнения, отслабване) по време на лечението с Cholib.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Cholib

Не приемайте Cholib:

- ако сте алергични към фенофибрат или симвастатин или към някоя от останалите съставки на Cholib (изброени в точка 6)
- ако сте алергични към фъстъци, фъстъчено олио, лецитин от соя или свързани вещества
- ако докато сте вземали други лекарства сте имали алергична реакция или увреждане на кожата от слънчева светлина или УВ лъчи (тези лекарства включват други фибрати и противовъзпалително лекарство наречено "кетопрофен")
- ако имате проблеми с черния дроб или жлъчния мехур.
- ако имате панкреатит (възпаление на панкреаса, което предизвиква коремна болка), което не е причинено от високи нива на мазнини в кръвта
- ако имате умерени или тежки проблеми с бъбреците
- ако имате анамнеза за проблеми с мускулите по време на лечение за намаляване на нивата на мастните вещества в кръвта с някое от активните вещество на това лекарство или с други статини (като например аторвастатин, правастатин или розувастатин) или фибрати (като например безафибрат или гемфиброзил)
- ако вече вземате следните лекарства:
 - o даназол (изкуствено създаден хормон за лечение на ендометриоза)
 - o циклоспорин (лекарство, което често се използва при пациенти с трансплантирани органи)
 - o итраконазол, кетоконазол, флуконазол или посаконазол (лекарства за гъбични инфекции)
 - o ХИВ протеазни инхибитори, като например индинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир (лекарства, използвани за лечение на ХИВ инфекция и СПИН)
 - o кобицистат (лекарство, използвано за ХИВ инфекция)
 - o еритромицин, кларитромицин или телитромицин (лекарства срещу бактериални инфекции)
 - o нефазодон (лекарство срещу депресия)
 - o амиодарон (лекарство срещу неритмична сърдечна дейност) или верапамил (лекарство срещу високо кръвно налягане, гръдна болка, свързана със сърдечно заболяване или други сърдечни проблеми)
 - o антивирусни агенти срещу хепатит С, като елбасвир, гразопревир, глеапревир или пибрентасвир (използват се за лечение на инфекция с вируса на хепатит С)
- ако вече се лекувате и ще продължавате лечението си със:
 - o фибрат (напр. гемфиброзил)
 - o статин (лекарство за намаляване на нивата на мастите в кръвта, например симвастатин, аторвастатин)
- ако сте на възраст под 18 години
- ако сте бременна или кърмите

Не вземайте Cholib, ако някое от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Cholib, ако:

- имате намалена активност на щитовидната жлеза (хипотиреозидизъм)
- предстои Ви операция. Възможно е да се наложи да спрете за кратко време приема на Cholib.
- пиете алкохол в големи количества (повече от 21 единици (210 ml) чист алкохол седмично)
- имате гръдна болка и чувствате задух. Това може да са признаци на кръвен съсирек в белия Ви дроб (белодробна емболия)
- имате тежко белодробно заболяване
- имате бъбречно заболяване
- Вие или Ваш близък роднина има проблеми с мускулите, които се предават по наследство в семейството
- вземате или през последните 7 дни сте вземали лекарство, наречено фузидова киселина (лекарство срещу бактериална инфекция)
- вземате антивирусни агенти срещу хепатит С, като елбасвир или grazoprevir (използвани за лечение на инфекция с вируса на хепатит С)
- ако имате или сте имали миастения (заболяване, което се проявява с обща мускулна слабост, в някои случаи включваща и мускулите, които участват при дишането), или очна миастения (заболяване, причиняващо слабост на очния мускул), тъй като статините понякога могат да влошат заболяването или да доведат до поява на миастения (вж. точка 4).

Ако някое от горните се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате Cholib. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Също така информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако имате мускулна слабост, която е постоянна. Може да е необходимо провеждането на допълнителни изследвания и прием на допълнителни лекарства за диагностика и лечение на това състояние.

Вашият лекар трябва да Ви направи изследване на кръвта, преди да започнете да приемате Cholib. Това се прави, за да се установи дали черният Ви дроб функционира добре.

Възможно е Вашият лекар да пожелае да Ви направи изследване на кръвта, за да провери дали черният Ви дроб функционира добре след като сте започнали да приемате Cholib.

Докато приемате това лекарство, Вашият лекар ще следи внимателно състоянието Ви, в случай, че страдате от диабет или има риск да развиете диабет. Възможно е да има риск от развитие на диабет, ако имате високи нива на захар и мазнини в кръвта си, ако сте с наднормено тегло и имате високо кръвно налягане.

Вашият лекар може да Ви направи изследване на кръвта, за да провери Вашите мускули преди и след започване на лечението.

Деца и юноши

Cholib не трябва да се дава на деца и юноши (на възраст под 18 години).

Други лекарства и Cholib

Изключително важно е да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това се отнася и до лекарства, отпускани без рецепта, включително билкови лекарства.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт ако приемате някое от следните лекарства:

- даназол (изкуствено създаден хормон за лечение на ендометриоза)
- циклоспорин (лекарство, което често се използва при пациенти с трансплантирани органи)
- итраконазол, кетоконазол, флуконазол или посаконазол (лекарства за гъбични инфекции)
- ХИВ протеазни инхибитори, като например индинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир (лекарства, използвани за лечение на ХИВ инфекция и СПИН)
- кобицистат (лекарство, използвано за ХИВ инфекция)
- елбасвир, grazoprevir, glecaprevir или пибрентасвир (използвани за лечение на инфекция с вируса на хепатит С)
- еритромицин, кларитромицин или телитромицин (лекарства срещу бактериални инфекции)
- нефазодон (лекарство срещу депресия)
- амиодарон (лекарство срещу неритмична сърдечна дейност) или верапамил (лекарство срещу високо кръвно налягане, гръдна болка, свързана със сърдечно заболяване или други сърдечни проблеми)
- фибрат (напр. фенофибрат, гемфиброзил)
- статин (например симвастатин, аторвастатин)
- даптомицин (лекарство, използвано за лечение на усложнени инфекции на кожата и меките тъкани, и при наличие на бактерии в кръвта)
- рибоциклиб (използван за лечение на рак на гърдата)
- палбоциклиб (използван за лечение на рак на гърдата).

Не вземайте Cholib, ако някое от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

По-специално, кажете на Вашият лекар или фармацевт ако вземате някое от следните лекарства (приема на Cholib с което и да е от тези лекарства може да повиши риска от мускулни проблеми):

- високи дози от най-малко 1 грам дневно на ниацин (никотинова киселина) или лекарства, съдържащи ниацин (лекарство за намаляване нивото на мастите в кръвта)
- колхицин (лекарство, използвано за лечението на подагра)

Не приемайте фузидова киселина (лекарство срещу бактериална инфекция), докато приемате това лекарство.

Както и при лекарствата, изброени по-горе, информирайте Вашия лекар или фармацевт ако приемате или наскоро се приемали или е възможно да приемате някое от следните лекарства:

- антикоагуланти, като например варфарин, флуиндион, фенпрокумон или аценокумарол (лекарства, които предотвратяват образуването на кръвни съсиреци)
- пиоглитазон (специфичен клас лекарства за лечение на диабет)
- рифампицин (лекарство, използвано за лечението на туберкулоза)

Ако някое от горните се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате Cholib. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Cholib с храна и напитки

Сокът от грейпфрут съдържа един или повече компонента, които променят начина, по който организмът използва Cholib. Не консумирайте сок от грейпфрут с Cholib, тъй като това може да повиши риска от проблеми с мускулите Ви.

Бременност и кърмене

- Не приемайте Cholib ако сте бременна, опитвате да забременеете или мислите че може да сте бременна. Ако забременеете докато приемате Cholib, незабавно спрете да го вземате и се свържете с Вашия лекар.
- Не приемайте Cholib ако кърмите или планирате да кърмите бебето си, тъй като не е известно дали това лекарство преминава в кърмата.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Cholib да засегне способността Ви да шофирате или работите с инструменти или машини. Трябва обаче да се има пред вид, че някои хора получават замаяване след приема на Cholib.

Важна информация относно някои от съставките на Cholib

Cholib съдържа видове захари, които се наричат лактоза и захароза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, говорете с Вашия лекар преди да приемате това лекарство.

Cholib съдържа соев лецитин. Ако сте алергични към фъстъци, соя или фъстъчено олио, не използвайте Cholib.

3. Как да приемате Cholib

Винаги приемате това лекарство, точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще определи подходящия за Вас вид таблетки в зависимост от състоянието Ви, текущото Ви лечение и личния Ви рисков статус.

Обичайната доза е една таблетка дневно.

Можете да приемате Cholib със или без храна.

Глътнете таблетката с чаша вода.

Не разтрошавайте и не дъвчете таблетката.

Трябва да продължите бедната на мазнини диета или другите мерки (например физически упражнения, отслабване) по време на лечението с Cholib.

Ако сте приели повече от необходимата доза Cholib

Ако сте приели повече от необходимата доза Cholib или ако друг човек е взел Вашето лекарство, информирайте Вашия лекар или фармацевт или се свържете с най-близката болница.

Ако сте пропуснали да приемете Cholib

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка. Вземете следващата таблетка на следващия ден в обичайния за Вас час. Ако това Ви безпокои, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Cholib може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

- Необяснима мускулна болка, болезненост или слабост може да са признаци на разпад на мускулите. Поради това, моля, свържете се незабавно с Вашия лекар, ако получите някои от тези симптоми. Това е така, защото съществуват редки случаи на сериозни мускулни проблеми, включително разпад мускулите, което води до увреждане на бъбреците и в много редки случаи е настъпвала смърт. В сравнение с фибрат или статин поотделно, рискът от разпад на мускулите е по-висок, когато тези две лекарства се вземат заедно, като при Cholib. Той е по-висок при жени и при пациенти на възраст 65 години или повече.

Някои пациенти са получили следните сериозни нежелани реакции, докато са приемали фенофибрат или симвастатин (двете активни съставки на Cholib):

- реакциите на свръхчувствителност (алергични реакции) включват подуване на лицето, езика и гърлото, което може да причини затруднено дишане (ангиоедем) (редки)
- сериозна алергична реакция, която може да причини затруднено дишане или замаяност (анафилаксия) (много редки) реакции на свръхчувствителност към Cholib със симптоми като например: болки или възпаление на ставите, възпаление на кръвоносните съдове, необичайна поява на кръвонасядания (синини), кожни обриви или подуване на кожата, копривна треска, повишена чувствителност към слънце, висока температура, зачервяване на лицето, недостиг на въздух и общо неразположение, лупус-подобно заболяване (включва обрив, ставни нарушения и ефекти върху белите кръвни клетки)
- крампи или болезнени, напрегнати или отслабени мускули, мускулно разкъсване - това може да са признаци на мускулно възпаление или разпад, което може да причини увреждане на бъбреците и дори смърт
- стомашни болки - това може да е признак, че панкреасът Ви е възпален (панкреатит)
- болки в гръдния кош и чувство на задух - това може да са признаци на кръвен съсирек в белия Ви дроб (белодробна емболия)
- болка, зачервяване или подуване на краката - те може да са признаци на кръвен съсирек в крака (дълбока венозна тромбоза)
- пожълтяване на кожата и бялото на очите (жълтеница) или повишаване на нивата на чернодробните ензими - това може да са признаци на възпален черен дроб (хепатит и чернодробна недостатъчност)
- повишена чувствителност на кожата Ви към слънчева светлина, кварцови лампи или солариуми
- обрив, който може да се появи по кожата или рани в устата (лихеноидни лекарствени ерупции)

Ако получите някоя от изброените до тук сериозни нежелани реакции, спрете да приемате Cholib и информирайте незабавно Вашия лекар или отидете в спешното отделение в най-близката до Вас болница - може да Ви бъде необходима спешна медицинска помощ.

Някои пациенти са получили следните сериозни нежелани реакции, докато са приемали Cholib, фенофибрат или симвастатин:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- повишаване на кръвните нива на “креатинина” (вещество, което се отделя през бъбреците)
- повишаване на кръвните нива на “хомоцистеина” (твърде големи количества от тази аминокиселина в кръвта са свързани с повишен риск от исхемична болест на сърцето,

мозъчен удар и болест на периферните съдове, въпреки, че причинно-следствена връзката не е установена и до момента)

Чести нежелани реакции (засягат до 1 на 10 души):

- повишен брой на тромбоцитите в кръвта
- повишени стойности на чернодробните функционални показатели (трансаминази)
- храносмилателни смущения (стомашни болки, гадене, повръщане, диария и газове)
- инфекции на горните дихателни пътища

Нечести нежелани реакции (засягат до 1 на 100 души):

- проблеми с мускулите
- камъни в жлъчката
- обриви, сърбеж, червени петна по кожата
- главоболие
- сексуални проблеми

Редки нежелани реакции (засягат до 1 на 1 000 души):

- намален брой на червените кръвни клетки (анемия)
- изтръпване или слабост в ръцете и краката
- обърканост
- чувство на замаяност
- чувство на преумора (астения)
- повишаване на “уреята” - произвежда се от бъбреците - установява се с изследвания
- повишаване на “гама-глутамил трансферазата” - произвежда се от черния дроб - установява се с изследвания
- повишаване на “алкалната фосфатаза” - произвежда се от жлъчната система - установява се с изследвания
- повишаване на “креатин фосфокиназата” - произвежда се от мускулите - установява се с изследвания
- намаляване на хемоглобина (който пренася кислорода в кръвта) и белите кръвни клетки - установява се с изследвания.
- трудно заспиване
- лоша памет или загуба на паметта
- косопад
- запек
- диспепсия (нарушение на храносмилането)
- замъглено зрение; нарушено зрение

Много редки нежелани реакции (засягат до 1 на 10 000 души)

- гинекомастия (уголемяване на гърдите при мъже)

Следните нежелани лекарствени реакции се съобщават, но честотата им не може да се определи от наличната информация (с неизвестна честота):

- тежък алергичен кожен обрив с мехури
- усложнения от камъни в жлъчката, като например колики поради камък в жлъчните канали, инфекции на жлъчните канали или жлъчния мехур
- захарен диабет
- еректилна дисфункция
- чувство на потиснатост
- нарушения на съня, включително кошмари

- особено белодробно заболяване със затруднено дишане (наречено интерстициална белодробна болест)
- мускулна слабост, която е постоянна
- повишаване на “гликирания хемоглобин” и нивата на кръвната захар - (маркери за контрол на кръвната захар при захарен диабет) - открива се чрез изследвания
- миастения гравис (заболяване, причиняващо обща мускулна слабост, в някои случаи включваща и мускулите, които участват при дишането). Очна миастения (заболяване, причиняващо слабост на очния мускул). Говорете с Вашия лекар, ако изпитвате слабост в ръцете или краката, която се влошава след периоди на активност, имате двойно виждане или увисване на клепачите, затруднено преглъщане или задух.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Cholib

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Cholib след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след съкращението "Годен до:/EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Cholib

Активните вещества са фенофибрат и симвастатин. Всяка таблетка съдържа 145 mg фенофибрат и 40 mg симвастатин.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на една таблетка, т.е. практически не съдържа натрий..

Другите съставки са:

Ядро на таблетката:

бутилхидроксанизол (E320), лактоза монохидрат, натриев лаурилсулфат, прежелатинизирано (царевично) нишесте, натриев докусат, захароза, лимонена киселина монохидрат (E330), хипромелоза (E464), кросповидон (E1202), магнезиев стеарат (E572), силифицирана микрокристална целулоза (състои се от микрокристална целулоза и колоиден, безводен силициев диоксид,), аскорбинова киселина (E300).

Филмово покритие:

частично хидролизиран поли (винилов алкохол) (E1203), титанов диоксид (E171), талк (E553b), лецитин (получен от соя (E322)), ксантанова гума (E415), червен железен диоксид (E172).

Как изглежда Cholib и какво съдържа опаковката

Овална, двойно изпъкнала, керемиденочервена, филмирана таблетка със скосени ръбове и надпис 145/40 от едната страна. Размерите са приблизително 19,3 x 9,3 mm и теглото на таблетката е около 840 mg.

Таблетките се предлагат в картонени кутии с блистери, съдържащи 10, 30 или 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Viatrix Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Ирландия

Производител:

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

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Viatrix

Tél/Tel: +32 2 658 61 00

Ireland

Viatrix Limited

Tel: +353 1 8711600

Norge

Viatrix AS

Tlf: +47 66 75 33 00

България

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 4455 400

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Österreich

Viatrix Austria GmbH

Tel: + 43 1 863 90

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Italia

Viatrix Italia S.r.l.

Tel: +39 (0) 2 61246921

Polska

Viatrix Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

Danmark

Viatrix ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Portugal

Viatrix Healthcare Lda.

Tel : +351 214 127 200

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Latvija

Viatrix SIA

Tel: +371 67 605 580

România

BGP Products S.R.L.

Tel: +40 372 579 000

Eesti

Viatrix OÜ

Tel: +372 6363052

Lietuva

Viatrix UAB

Tel: +370 52 051 288

Slovenija

Viatrix d.o.o.

Tel: +386 (0)123 63 180

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix

Tél/Tel: +32 2 658 6100

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.

Tel.: +36 1 465 2100

Suomi/Finland

Viatrix Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

France

Viatis Santé

Tél: +33 (0)1 40 80 15 55

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel: +356 21 22 01 74

Sverige

Viatis AB

Tel: +46 8 630 19 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Nederland

Viatis Healthcare B.V.

Tel: +31 (0)20 426 33 00

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.