

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cholib 145 mg/20 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena apvalkotā tablete satur 145 mg fenofibrāta (*fenofibrate*) un 20 mg simvastatīna (*simvastatin*).

### Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību:

Viena apvalkotā tablete satur 160,1 mg laktozes (monohidrāta veidā), 145 mg saharozes, 0,7 mg lecīfīna (iegūts no sojas pupiņām (E322)) un 0,17 mg saulrieta dzelteno FCF (E110).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Ovāla, abpusēji izliekta, dzeltenbrūna apvalkotā tablete ar slīpām malām un 145/20 vienā pusē. Diametra izmēri ir aptuveni 19,3 x 9,3 mm un tabletes svars ir aptuveni 734 mg.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Cholib terapija papildus diētai un fiziskajām aktivitātēm ir indicēta pieaugušiem pacientiem ar augstu kardiovaskulāra notikuma risku un jauktā tipa dislipidēmiju, lai samazinātu triglicerīdu un paaugstinātu ABL-H līmeni, ja ZBLH līmenis ir attiecīgi kontrolēts ar atbilstošu simvastatīna monoterapijas devu.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

Pirms lēmuma pieņemšanas par Cholib terapijas izmantošanu ir atbilstoši jāārstē sekundārās hiperlipidēmijas cēloņi, piemēram, nekontrolēts 2. tipa cukura diabēts, hipotireoze, nefrotiskais sindroms, disproteinēmija, obstruktīva aknu slimība, farmakoloģiska ārstēšana (piemēram, iekšķīgi lietojami estrogēni), alkoholisms, turklāt pacientiem ir jānozīmē standarta holesterīna un triglicerīdu līmeni pazeminoša diēta, kas ir jāturpina arī ārstēšanas laikā.

### Devas

Ieteicamā deva ir viena tablete dienā. Jāizvairās lietot greipfrūtu sulu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lai kontrolētu atbildes reakciju uz ārstēšanu, ir jānosaka lipīdu līmeņa rādītāji serumā (kopējais holesterīns (KH), ZBL –H, triglicerīdi (TG)).

### *Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadus veci)*

Devas pielāgošana nav nepieciešama. Ieteicama parastā deva, izņemot pavājinātas nieru darbības gadījumā, ja aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums ir <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, kad Cholib lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### *Pacienti ar nieru darbības traucējumiem*

Cholib ir kontrindicēts pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, ja aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums ir <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Cholib lietošanā ir jāievēro piesardzība pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem, kuru aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums ir 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Pacienti ar aknu darbības traucējumiem*

Cholib lietošana nav pētīta pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, tāpēc šai populācijai šīs zāles ir kontrindicētas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Cholib ir kontrindicēts bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### Papildu terapija

Pacientiem, kuri vienlaicīgi ar Cholib lieto elbasvīru vai grazoprevīru saturošas zāles, simvastatīna deva nedrīkst pārsniegt 20 mg/dienā. (Skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu.)

#### Lietošanas veids

Katra tablete ir jānorij vesela, uzdzertot glāzi ūdens. Tabletes nedrīkst sasmalcināt vai sakošļāt. Tās var lietot ēšanas laikā vai tukšā dūšā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### **4.3 Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām, zemesriekstiem, soju vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt 4.4. apakšpunktu).
  - Zināma fotoalerģija vai fototoksiska reakcija ārstēšanas laikā ar fibrātiem vai ketoprofēnu.
  - Akūta aknu slimība vai neizskaidrojamas pastāvīgi paaugstinātas seruma transamināzes.
  - Zināma žultspūšļa slimība.
  - Hronisks vai akūts pankreatīts, izņemot smagas hipertrigliceridēmijas izraisītu akūtu pankreatītu.
  - Vidēji smagi un smagi nieru darbības traucējumi (aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums ir <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
  - Spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (līdzekļu, kas palielina AUC aptuveni 5 reizes vai vairāk) (piemēram, itrakonazols, ketokonazols, posakonazols, vorikonazols, HIV proteāzes inhibitori (piemēram, nefinavīrs), boceprevīrs, telaprevīrs, eritromicīns, klaritromicīns, telitromicīns, nefazodons un zāles, kas satur kobicistatu) vienlaicīga lietošana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
  - Gemfibrozila, ciklosporīna vai danazola vienlaicīga lietošana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)
- Vienlaicīga glecaprevīra/pibrentasvīra lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Pediātriskā populācija (līdz 18 gadiem).
  - Grūtniecība un krūts barošanas periods (skatīt 4.6. apakšpunktu).
  - Anamnēzē miopātija un/vai rābdomiolīze ar statīniem un/vai fibrātiem vai apstiprinātu kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanos, kas vairāk nekā 5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR) iepriekšējās statīnu terapijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Muskulī

Ir saņemti ziņojumi par skeleta muskuļu toksicitāti, tostarp retos gadījumos par rābdomiolīzi ar nieru mazspēju vai bez tās, saistībā ar lipīdu līmeni pazeminošu vielu, piemēram, fibrātu un statīnu, lietošanu. Ir zināms, ka statīnu un fibrātu lietošanas gadījumā pastāv miopātijas risks, kas ir saistīts ar katras sastāvdaļas devu un ar fibrātu īpašībām.

#### *Pavājināta transportproteīnu darbība*

Pavājināta aknu OATP transportproteīnu darbība var pastiprināt simvastatīna sistēmisko iedarbību un palielināt miopātijas un rābdomiolīzes risku. Darbības pavājināšanos var izraisīt mijiedarbojošos zāļu (piem., ciklosporīna) izraisītais nomākums vai arī tas var rasties pacientiem, kuri ir SLCO1B1 c.521T>C genotipa nēsātāji.

Pacienti, kuriem ir SLCO1B1 gēna alēle (c.521T>C), kas nosaka samazinātu OATP1B1 proteīna aktivitāti, ir pakļauti paaugstinātam pastiprinātas simvastatīna sistēmiskās iedarbības un miopātijas riskam. Lielas simvastatīna devas (80 mg) izraisītas miopātijas risks kopumā ir aptuveni 1 % bez ģenētiskās pārbaudes. Ņemot vērā pētījuma SEARCH rezultātus, homozigotiem C alēles nēsātājiem (tiek saukti arī par CC), kuri tiek ārstēti ar 80 mg, pastāv 15 % miopātijas risks viena gada laikā, bet heterozigotiem C alēles nēsātājiem (CT) šis risks ir 1,5 %. Pacientiem, kuriem ir visbiežāk sastopamais genotips (TT), atbilstošais risks ir 0,3 % (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Imūnmediēta nekrotizējoša miopātija (IMNM)*

Reti ziņots par imūnmediētu nekrotizējošu miopātiju (IMNM), autoimūno miopātiju, kas saistīta ar statīnu lietošanu. IMNM raksturīgs proksimālo muskuļu vājums un paaugstināts seruma kreatīna kināzes līmenis, kas pastāv neatkarīgi no terapijas ar statīniem pārtraukšanas; pozitīva anti-HMG CoA reduktāzes antivielu; muskuļu biopsija, kurā redzama nekrotizējoša miopātija un uzlabojums ar imūnsupresīviem līdzekļiem. Var būt nepieciešama papildu neiromuskulārā un seroloģiskā testēšana. Var būt nepieciešama terapija ar imūnsupresīviem līdzekļiem. Rūpīgi apsveriet IMNM risku pirms citas terapijas ar statīniem uzsākšanas. Ja terapija tiek uzsākta ar citiem statīniem, uzraugiet IMNM simptomus.

#### *Pasākumi zāļu mijiedarbības izraisītas miopātijas riska samazināšanai*

Muskuļu toksicitātes risku var paaugstināt Cholib vienlaicīga lietošana kopā ar citu fibrātu, statīnu, niacīnu, fuzidīnskābi vai citu specifisku vielu vienlaicīga lietošana (lai iegūtu sīkāku informāciju par zāļu mijiedarbību, skatīt 4.5. apakšpunktu). Ārstiem, kas nolemj izmantot kombinēto terapiju, lietojot Cholib un niacīna (nikotīnskābes) vai niacīnu saturošu zāļu lipīdu līmeni ietekmējošas devas ( $\geq 1$  g/dienā), rūpīgi jāizvērtē potenciālais ieguvums un risks un pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas muskuļu sāpju, jutīguma vai vājuma pazīmes vai simptomi, jo īpaši terapijas pirmajos mēnešos un gadījumos, kad tiek paaugstināta jebkuru zāļu deva.

Vienlaicīga simvastatīna un spēcīgu (CYP) 3A4 inhibitoru lietošana ievērojami palielina miopātijas un rabdomiolīzes risku (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Simvastatīns ir krūts vēža rezistences proteīna (Breast Cancer Resistant Protein — BCRP) efluksa transportviela. Zāļu, kas ir BCRP inhibitori (piemēram, elbasvīrs un grazoprevīrs), vienlaicīga lietošana var izraisīt simvastatīna koncentrācijas palielināšanos plazmā un palielināt miopātijas risku; tādēļ atkarībā no nozīmētās devas ir ieteicama simvastatīna devas pielāgošana. Elbasvīra un grazoprevīra vienlaicīga lietošana ar simvastatīnu nav pētīta. Tomēr simvastatīna deva nedrīkst pārsniegt 20 mg/dienā pacientiem, kuri zāles lieto vienlaicīgi ar elbasvīru vai grazoprevīru saturošām zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu).

HMG-CoA reduktāzes inhibējošā aktivitāte plazmā (piemēram, paaugstināts simvastatīna un simvastatīna skābes līmenis plazmā) ievērojami palielina miopātijas risku, un tas var būt daļēji saistīts ar zālēm, kas mijiedarbojas un kavē simvastatīna metabolismu un/vai transportvielu izplatīšanās ceļus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Cholib nedrīkst lietot kopā ar fuzidīnskābi. Ir ziņots par rabdomiolīzes gadījumiem (tostarp dažiem nāves gadījumiem) pacientiem, kas saņem statīnu kopā ar fuzidīnskābi (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem, kam sistēmiskas fuzidīnskābes lietošana tiek uzskatīta par nepieciešamu, uz visu fuzidīnskābes terapijas laiku ir jāpārtrauc statīnu terapija. Pacientam ir jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja viņam rodas jebkādi muskuļu vājuma, sāpju vai jutīguma simptomi.

Statīnu terapiju var atsākt septiņas dienas pēc fuzidīnskābes pēdējās devas lietošanas. Izņēmuma gadījumos, kad ir nepieciešama ilgstoša sistēmiskās fuzidīnskābes terapija, piemēram, smagu infekciju ārstēšanai, Cholib un fuzidīnskābes vienlaicīgas lietošanas nepieciešamība ir jāizskata katrā gadījumā atsevišķi un tikai stingrā medicīniskā uzraudzībā.

### *Kreatīnkināzes noteikšana*

Kreatīnkināzi nedrīkst noteikt pēc smagām fiziskām aktivitātēm vai jebkura ticama alternatīva kreatīnkināzes palielināšanas iemesla dēļ, jo tas aprūtinā vērtību interpretēšanu. Ja kreatīnkināzes līmenis būtiski pieaug sākumstadijā ( $>5 \times \text{NAR}$ ), tā noteikšana ir jāatkārto pēc 5–7 dienām, lai apstiprinātu rezultātus.

### *Pirms terapijas uzsākšanas*

Visi pacienti, kam tiek sākota terapija vai kuriem tiek palielināta simvastatīna deva, ir jābrīdina par miopātijas risku un jāatgādina nekavējoties informēt par jebkādam pēkšņam un neizskaidrojamām muskuļu sāpēm, jutīgumu vai vājumu.

Īpaša piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus ar rbdomiolīzi predisponējošiem faktoriem. Lai noteiktu atsaucis sākumstadijas rādītājus, kreatīnkināzes līmenis ir jānosaka pirms terapijas uzsākšanas šādos gadījumos:

- gados vecāki ( $\geq 65$  gadus veci) pacienti;
- sievietes;
- pacienti ar nieru darbības traucējumiem;
- nekontrolēta hipotireoze;
- hipoalbuminēmija;
- iedzimtas muskuļu slimības personīgajā vai ģimenes anamnēzē;
- muskuļu toksicitātes gadījumi anamnēzē, lietojot statīnu vai fibrātu;
- pārmērīga alkohola lietošana.

Šādos gadījumos ir jāizvērtē riska attiecība pret iespējamo ieguvumu un ir ieteicama klīniskā stāvokļa regulāra pārbaude.

Lai noteiktu atsaucis sākumstadijas rādītājus, ir jānosaka kreatīnfosfokināzes līmenis un ir ieteicama klīniskā stāvokļa regulāra pārbaude.

Ja pacientam iepriekš ir bijuši fibrāta vai statīna izraisīti muskuļu darbības traucējumi, ārstēšanu ar citiem šīs grupas elementiem var ordinēt, tikai ievērojot piesardzību. Ja kreatīnkināzes līmenis ir būtiski paaugstināts sākumstadijā ( $>5 \times \text{NAR}$ ), terapiju nedrīkst uzsākt.

Ja ir aizdomas par miopātijas attīstību citu iemeslu dēļ, ārstēšana ir jāpārtrauc.

Cholib terapija ir uz dažām dienām jāpārtrauc pirms plānveida apjomīgas operācijas un jebkādu smagas pakāpes medicīnisku vai ķirurģisku apstākļu gadījumā.

### Aknu funkcijas traucējumi

Ir saņemti ziņojumi par transmināžu līmeņa paaugstināšanos dažiem pacientiem, kas ārstēti ar simvastatīnu vai fenofibrātu. Vairumā gadījumu šī līmeņa paaugstināšanās bija īslaicīga, maznozīmīga un asimptomātiska, tādēļ nebija nepieciešamas terapijas pārtraukšana.

Transmināžu līmenis ir jākontrolē pirms terapijas uzsākšanas, ik pēc 3 mēnešiem pirmo 12 terapijas mēnešu laikā un pēc tam regulāri. Īpaša uzmanība jāpievērš tiem pacientiem, kuriem attīstās transmināžu līmeņa paaugstināšanās, un terapija ir jāpārtrauc, ja aspartātaminotransferāzes (ASAT), kas zināma arī kā seruma glutamīnskābeņeītiķskābes transmināze (SGOT) un alanīna aminotransferāze (ALAT) vai arī seruma glutamīnpirovīnogskābes transmināze (SGPT), līmenis paaugstinās vairāk nekā 3 reizes virs normas augšējās robežas.

Cholib terapija ir jāpārtrauc, ja tiek konstatēti simptomi, kas norāda uz hepatītu (piemēram, dzelte, nieze) un laboratorijas testi apliecina diagnozi.

Cholib jālieto piesardzīgi pacientiem, kas pārmērīgi lieto alkoholu.

### Pankreatīts

Ir saņemti ziņojumi par pankreatītu pacientiem, kuri lieto fenofibrātu (skatīt 4.3 un 4.8 apakšpunktu). Tas var liecināt par zāļu iedarbības neefektivitāti pacientiem ar smagu hipertrigliceridēmiju, izraisītu aizkuņģa dziedzera enzīmu palielināšanos vai sekundārām parādībām, kas izpaužas kā žultsvadu akmeņu vai nogulšņu veidošanās ar kopējā žultsvada nosprostošanos.

### Nieru darbība

Cholib lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Cholib lietošanā ir jāievēro piesardzība pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem, kuru aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums ir 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ir saņemti ziņojumi par pārejošu seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanos pacientiem, kuri saņem fenofibrātu monoterapiju vai vienlaicīgi lietojot ar statīniem. Seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanās rādītāji laika gaitā kopumā bija stabili, nenovērojot turpmāku seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanos ilgstošas terapijas gadījumā, un terapijas pārtraukšanas gadījumā rādītāji atgriezās sākumstadijas līmenī.

Klīnisko pētījumu laikā vienlaicīga fenofibrāta un simvastatīna lietošana 10% pacientu paaugstināja kreatinīna līmeni no sākumstadijas rādītāja vairāk nekā par 30 μmol/l salīdzinājumā ar 4,4% pacientu, kuri saņēma statīnu monoterapiju. Pētījumos 0,3% pacientu, kas saņēma vienlaicīgu terapiju, tika novērota klīniski nozīmīga kreatinīna līmeņa paaugstināšanās līdz >200 μmol/l rādītājam.

Ja kreatinīna līmenis paaugstinās par >50% no augšējās normas robežas, terapija ir jāpārtrauc. Kreatinīna līmeni ir ieteicams mērīt pirmo 3 mēnešu laikā pēc terapijas uzsākšanas un pēc tam regulāri.

### Intersticiāla plaušu slimība

Ir saņemti ziņojumi par intersticiālu plaušu slimību dažiem pacientiem, kas ārstēti ar dažiem statīniem un fenofibrātu, jo īpaši ilgstošas terapijas gadījumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Simptomu izpausmes var būt aizdusa, neproduktīvs klepus un vispārējās veselības pasliktināšanās (nogurums, svāra zudums un drudzis). Ja ir aizdomas, ka pacientam ir attīstījusies intersticiāla plaušu slimība, Cholib terapija ir jāpārtrauc.

### Cukura diabēts

Daži pierādījumi liecina, ka statīnu grupas zāles paaugstina glikozes līmeni asinīs, un dažiem pacientiem ar augstu diabēta attīstības risku var radīt tādu hiperglikēmijas līmeni, kam jāpiemēro oficiāla cukura diabēta terapija. Tomēr šo risku atsver asinsvadu saslimšanas riska samazināšanās statīnu lietošanas gadījumā, tādēļ tas nav iemesls statīnu terapijas pārtraukšanai. Riskam pakļautiem pacientiem (glikozes līmenis tukšā dūšā 5,6–6,9 mmol/l, KMI >30 kg/m<sup>2</sup>, paaugstināts triglicerīdu līmenis, hipertensija) ir jāveic klīniska un bioķīmiska uzraudzība saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

### Vēnu tromboemboliski notikumi

Pētījumā FIELD tika saņemti ziņojumi par statistiski nozīmīgiem plaušu embolijas gadījumiem (0,7% placebo grupā salīdzinājuma ar 1,1% grupā, kurā lietoja fenofibrātu; p=0,022) un par statistiski nenozīmīgu dziļo vēnu trombozes notikumu skaita pieaugumu (placebo grupā 1,0% (48 no 4900 pacientiem)) salīdzinājumā ar 1,4% grupā, kurā lietoja fenofibrātu (67 no 4895 pacientiem); p=0,074. Vēnu trombotiskā riska pieaugums, iespējams, ir saistīts ar homocisteīna līmeņa paaugstināšanos, kas ir trombozes riska faktors, un citiem nenoskaidrotiem faktoriem. Šī faktora klīniskā nozīmība nav skaidra. Tāpēc, ārstējot pacientus, kuriem anamnēzē ir plaušu embolija, ir jāievēro piesardzība.

### Palīgvielas

Tā kā zāles satur laktozi, tās nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Tā kā šīs zāles satur saharozi, tās nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, ar glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharāzes-izomaltāzes nepietiekamību.

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija vienā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Šīs zāles satur saulrieta dzelteni FCF (E110), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

#### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi ar Cholib nav veikti.

##### Ar monoterapijām saistītas mijiedarbības

###### *CYP 3A4 inhibitori*

Simvastatīns ir citohroma P450 3A4 substrāts.

Dažādi mehānismi var izraisīt iespējamu mijiedarbību ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem. Zāles vai augu valsts produkti, kas inhibē noteiktus enzīmus (piemēram, CYP3A4) un/vai transportvielu (piemēram, OATP1B) izplatīšanās ceļus, var palielināt simvastatīna un simvastatīna skābes koncentrācijas līmeni plazmā un tādējādi palielināt miopātijas/rabdomiolīzes risku.

Spēcīgi citohroma P450 3A4 inhibitori palielina miopātijas un rabdomiolīzes risku, kas saistīts ar HMG-CoA reduktāzes inhibējošās aktivitātes koncentrācijas paaugstināšanos plazmā simvastatīna terapijas laikā. Šādi inhibitori ir itrakonazols, ketokonazols, posakonazols, eritromicīns, klaritromicīns, telitromicīns, HIV proteāzes inhibitori (piemēram, nefinavīrs), kobicistats un nefazodons.

Itrakonazola, ketokonazola, posakonazola, HIV proteāzes inhibitoru (piemēram, nefinavīra), kobicistata, eritromicīna, klaritromicīna, telitromicīna un nefazodona vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja ārstēšana ar itrakonazolu, ketokonazolu, posakonazolu, eritromicīnu, klaritromicīnu vai telitromicīnu ir nepieciešama, šo inhibitoru terapijas kursa laikā Cholib terapija ir jāatliek. Jāievēro piesardzība, ja Cholib ordinē vienlaikus kopā ar dažiem citiem, mazāk iedarbīgiem CYP 3A4 inhibitoriem: flukonazolu, verapamilu vai diltiazemu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Lai iegūtu plašāku informāciju par vienlaicīgu lietotu zāļu potenciālo mijiedarbību ar simvastatīnu un/vai enzīmu vai transportvielu potenciālajām izmaiņām un iespējamo devas un režīma pielāgošanu, iepazīstieties ar norādīto informāciju par visām vienlaicīgi lietotajām zālēm.

###### *Danazols*

Vienlaicīga danazola un simvastatīna lietošana palielina miopātijas un rabdomiolīzes risku. Pacientiem, kuri lieto danazolu, simvastatīna deva nedrīkst pārsniegt 10 mg dienā. Tāpēc Cholib vienlaicīga lietošana ar danazolu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

###### *Ciklosporīns*

Vienlaicīga ciklosporīna un simvastatīna lietošana ievērojami palielina miopātijas un rabdomiolīzes risku. Lai gan darbības mehānisms nav pilnībā skaidrs, saistībā ar ciklosporīna lietošanu ir konstatēta simvastatīna skābes ekspozīcijas paaugstināšanos plazmā (AUC), kas, iespējams, daļēji ir saistīts ar CYP 3A4 un OATP-1B1 transportvielu inhibēšanu. Tā kā pacientiem, kas lieto ciklosporīnu, simvastatīna deva nedrīkst pārsniegt 10 mg dienā, vienlaicīga Cholib lietošana ar ciklosporīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

###### *Amiodarons, amlodipīns, diltiazems un verapamils*

Vienlaicīga amiodarona, amlodipīna, diltiazema vai verapamila lietošana ar simvastatīnu 40 mg dienā ievērojami palielina miopātijas un rabdomiolīzes risku.

Klīniskajos pētījumos tika saņemti ziņojumi par miopātijas gadījumiem 6% pacientu, kas saņēma simvastatīnu 80 mg un amiodaronu salīdzinājumā ar 0,4% pacientu, kas saņēma tikai simvastatīnu 80 mg.

Vienlaicīga amlodipīna un simvastatīna lietošana izraisīja 1,6 reizes lielāku simvastatīna skābes ekspozīcijas paaugstināšanos.

Vienlaicīga diltiazema un simvastatīna lietošana izraisīja 2,7 reizes lielāku simvastatīna skābes ekspozīcijas paaugstināšanos, kas, iespējams, ir saistīts ar CYP 3A4 inhibēšanu.

Vienlaicīga verapamila un simvastatīna lietošana izraisīja 2,3 reizes lielāku simvastatīna skābes ekspozīcijas plazmā paaugstināšanos, kas, iespējams, ir daļēji saistīts ar CYP 3A4 inhibēšanu.

Tāpēc pacientiem, kuri lieto amiodaronu, amlodipīnu, diltiazemu vai verapamilu, Cholib deva nedrīkst pārsniegt 145 mg/20 mg dienā.

#### *Krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) inhibitori*

Zāļu, kas ir BCRP inhibitori, tostarp elbasvīru vai grazoprevīru saturošu zāļu, vienlaicīga lietošana var izraisīt simvastatīna koncentrācijas palielināšanos plazmā un palielināt miopātijas risku (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

#### *Citi statīni un fibrāti*

Gemfibrozils paaugstina simvastatīna skābes AUC 1,9 reizes, kas, iespējams, ir saistīts ar glikuronizācijas mehānisma inhibēšanu. Vienlaicīga gemfibrozila un simvastatīna lietošana ievērojami palielina miopātijas un rabdomiolīzes risku. Rabdomiolīzes risks ir paaugstināts arī pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem citus fibrātus un statīnus. Tāpēc Cholib vienlaicīga lietošana ar gemfibrozilu, citiem fibrātiem vai statīniem ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### *Niacīns (nikotīnskābe)*

Miopātijas/rabdomiolīzes gadījumi ir saistīti ar vienlaicīgu statīnu un niacīna (nikotīnskābes) lietošanu līpīdu līmeni ietekmējošās devās ( $\geq 1$  g/dienā), zinot to, ka niacīna un statīna monoterapija var izraisīt miopātijas attīstību.

Ārstiem, kas nolemj izmantot kombinēto terapiju, lietojot Cholib un niacīna (nikotīnskābes) vai niacīnu saturošu zāļu līpīdu līmeni ietekmējošas devas ( $\geq 1$  g/dienā), rūpīgi jāizvērtē potenciālais ieguvums un risks un pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas muskuļu sāpju, jutīguma vai vājuma pazīmes vai simptomi, jo īpaši terapijas pirmajos mēnešos un gadījumos, kad tiek paaugstināta jebkuru zāļu deva.

#### *Fuzidīnskābe*

Vienlaicīga sistēmiskās fuzidīnskābes un statīnu lietošana var palielināt miopātijas un tostarp rabdomiolīzes risku. Šīs kombinācijas vienlaicīga lietošana var izraisīt abu vielu koncentrācijas palielināšanos plazmā. Šīs mijiedarbības mehānisms (vai tas ir farmakodinamisks vai farmakokinētisks, vai abi) pagaidām nav zināms. Ir ziņots par rabdomiolīzes gadījumiem (tostarp dažiem nāves gadījumiem) pacientiem, kuri saņem šo vielu kombināciju.

Ja fuzidīnskābes terapija ir nepieciešama, uz visu fuzidīnskābes terapijas laiku ir jāpārtrauc Cholib terapija (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

#### *Greipfrūtu sula*

Greipfrūtu sula inhibē CYP 3A4. Vienlaicīga liela daudzuma greipfrūtu sulas (vairāk nekā 1 litrs dienā) un simvastatīna lietošana izraisīja simvastatīna skābes ekspozīcijas plazmā paaugstināšanos 7 reizes. Greipfrūtu sulas 240 ml no rīta un simvastatīna lietošana vakarā arī izraisīja simvastatīna skābes ekspozīcijas plazmā paaugstināšanos 1,9 reizes. Tāpēc Cholib terapijas laikā no greipfrūtu sulas ir ieteicams atteikties.

### *Kolhicīns*

Ir saņemti ziņojumi par miopātijas un rbdomiolīzes gadījumiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuri vienlaicīgi lietojuši kolhicīnu un simvastatīnu. Tāpēc pacientiem, kuri lieto kolhicīnu un Cholib, ir ieteicams nodrošināt klīnisku uzraudzību.

### *K vitamīna antagonisti*

Fenofibrāts un simvastatīns pastiprina K vitamīna antagonistu iedarbību, kas var paaugstināt asiņošanas risku. Terapijas sākumā ir ieteicams par aptuveni vienu trešdaļu samazināt šo perorālo antikoagulantu devu un pēc tam, ja nepieciešams, to pakāpeniski koriģēt saskaņā ar INR (International Normalised Ratio — Starptautiskais standartizētais koeficients) kontroli. INR ir jānosaka pirms Cholib terapijas uzsākšanas un pietiekami bieži terapijas laikā, lai nepieļautu nozīmīgas INR izmaiņas. Tiklīdz ir reģistrēti stabili INR rādītāji, to kontroli var veikt intervālos, kas ir ieteikti pacientiem, kuri lieto šādus perorālos antikoagulantus. Ja Cholib deva tiek mainīta vai lietošana tiek pārtraukta, jāatkārto iepriekš minētā kontroles procedūra. Cholib terapija netiek saistīta ar asiņošanas gadījumiem tiem pacientiem, kuri nelieto antikoagulantus.

### *Glitazoni*

Ir saņemti ziņojumi par atsevišķiem atgriezeniskas paradoksālas ABL-H līmeņa samazināšanās gadījumiem vienlaicīgas fenofibrāta un glitazonu lietošanas laikā. Tāpēc ir ieteicams kontrolēt ABL – H līmeņa rādītājus, ja Cholib tiek ordinēts vienlaicīgi ar glitazonu, un pārtraukt terapiju, ja ABL-H līmenis ir pārāk zems.

### *Rifampicīns*

Tā kā rifampicīns ir spēcīgs CYP 3A4 inducētājs, kas mijiedarbojas ar simvastatīna metabolismu, ilgstošas rifampicīna terapijas gadījumā (piemēram, tuberkulozes ārstēšanai) pacientiem var zust simvastatīna iedarbība. Veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīga rifampicīna lietošana izraisīja simvastatīna skābes ekspozīcijas plazmā samazināšanos par 93%.

### Ietekme uz citu zāļu farmakokinētiskajām īpašībām

Fenofibrāts un simvastatīns nav CYP 3A4 inhibitori vai inducētāji. Tāpēc nav gaidāms, ka Cholib lietošana ietekmētu ar CYP 3A4 metabolizēto vielu koncentrāciju plazmā.

Fenofibrāts un simvastatīns nav CYP 2D6, CYP 2E1 vai CYP 1A2 inhibitori. Fenofibrāts ir vājš vai vidēji spēcīgs CYP 2C9 inhibitors un vājš CYP 2C19 un CYP 2A6 inhibitors.

Pacienti, kuri vienlaicīgi lieto Cholib un ar CYP 2C19, CYP 2A6 vai jo īpaši CYP 2C9 metabolizētas zāles ar šauru terapeitisko indeksu, ir rūpīgi jānovēro, un, ja nepieciešams, ir ieteicams koriģēt šo zāļu devas.

### Simvastatīna un fenofibrāta mijiedarbība

Divos nelielos pētījumos (n=12) un vienā lielākā pētījumā (n= 85) ar veseliem cilvēkiem tika pētīta fenofibrāta atkārtotas lietošanas ietekme uz vienas vai vairāku simvastatīna devu farmakokinētiku.

Vienā pētījumā simvastatīna skābes (SVA) – galvenā aktīvā simvastatīna metabolīta – AUC tika samazināts par 42% (90% TI 24%-56%), kombinējot vienu 40 mg simvastatīna devu ar atkārtotu fenofibrāta 160 mg devu. Otrajā pētījumā [Bergman et al, 2004], atkārtoti vienlaicīgi lietojot simvastatīna 80 mg devu un fenofibrāta 160 mg devu, SVA AUC samazinājās par 36% (90% TI 30%-42%). Lielākā pētījumā tika konstatēta SVA AUC samazināšanās par 21% (90% TI 14%-27%) pēc atkārtotas vienlaicīgas simvastatīna 40 mg devas un fenofibrāta 145 mg devas lietošanas vakarā. Šis rādītājs būtiski neatšķiras no SVA AUC samazināšanās par 29% (90% TI 22%-35%), kas tika konstatēta, kad vienlaicīga lietošana tika veikta ar 12 stundu intervālu: simvastatīna 40 mg deva vakarā un fenofibrāta 145 mg deva no rīta.

Netika pētīts, vai fenofibrātam ir ietekme uz citiem simvastatīna aktīvajiem metabolītiem.

Precīzs mijiedarbības mehānisms nav zināms, Pieejamajos klīniskajos datos ietekme uz ZBL–H līmeņa pazemināšanos netika uzskatīta par būtiski atšķirīgu salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju, kad ZBL-H līmenis tiek kontrolēts terapijas uzsākšanas laikā.

Simvastatīna 40 vai 80 mg devas (lielākā reģistrētā deva) atkārtota lietošana neietekmēja pastāvīgo fenobrīnskābes koncentrāciju plazmā.

Vielu, kurām raksturīga mijiedarbība, ordinēšanas ieteikumi ir apkopoti tabulā tālāk (skatiet arī 4.2 un 4.3. apakšpunktus).

Vielas, kurām raksturīga mijiedarbība	Ordinēšanas ieteikumi
Spēcīgi CYP 3A4 inhibitori: Itrakonazols Ketokonazols Flukonazols Posakonazols Eritromicīns Klaritromicīns Telitromicīns HIV proteāzes inhibitori (piem., nelfinavīrs) Nefazodons Kobicistats	Ordinēšana kopā ar Cholib kontrindicēta
Danazols Ciklosporīns	Ordinēšana kopā ar Cholib kontrindicēta
Gemfibrozils, citi statīni un fibrāti	Ordinēšana kopā ar Cholib kontrindicēta
Amiodarons Verapamils Diltiazems Amlodipīns	Nedrīkst pārsniegt vienu Cholib 145 mg/20 mg devu dienā, ja vien klīniskais ieguvums neatsver risku.
Elbasvīrs Grazoprevīrs	Nedrīkst pārsniegt vienu Cholib 145 mg/20 mg devu dienā.
Glecaprevīrs Pibrentasvīrs	Ordinēšana kopā ar Cholib kontrindicēta
Niacīns (nikotīnskābe) $\geq 1$ g/dienā	Nav ieteicams ordinēt kopā ar Cholib, ja vien klīniskais ieguvums neatsver risku. Pacienti ir jānovēro, vai nerodas pazīmes un simptomi, kas liecina par muskuļu sāpēm, jutīgumu un vājumu.
Fuzidīnskābe	Pacienti rūpīgi jāuzrauga. Var apsvērt Cholib terapijas pagaidu atlikšanu.
Greipfrūtu sula	Nav ieteicams lietot reizē ar Cholib
K vitamīna antagonisti	Pielāgot šo perorālo antikoagulantu devu saskaņā ar INR kontroli
Glitazoni	Jākontrolē ABL-Hlīmenis, un, ja tas ir pārāk zems, viena no terapijām (glitazona vai Cholib) jāpārtrauc

#### 4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Grūtniecība

###### *Cholib*

Tā kā simvastatīns grūtniecības laikā ir kontrindicēts (skatīt turpmāk), Cholib grūtniecības laikā ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

###### *Fenofibrāts*

Nav atbilstošu datu par fenofibrāta lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem tika konstatēta toksiska iedarbība uz augli mātes toksiskuma robežās (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks

cilvēkiem nav zināms. Tāpēc fenofibrātu grūtniecības laikā var lietot tikai pēc rūpīgas ieguvumu un risku izvērtēšanas.

#### Simvastatīns

Simvastatīns grūtniecības laikā ir kontrindicēts. Tā nekaitīgums grūtniecēm nav noteikts. Mātes ārstēšana ar simvastatīnu var samazināt augļa mevalonāta līmeni, kas ir holesterīna biosintēzes prekursors. Tāpēc simvastatīnu nedrīkst lietot grūtnieces, sievietes, kas plāno grūtniecību vai kurām ir aizdomas par grūtniecību. Simvastatīna terapija ir jāatliek uz visu grūtniecības laiku vai līdz brīdim, kad ir zināms, ka sievietei nav iestājusies grūtniecība.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai fenofibrāts, simvastatīns un/vai to metabolīti izdalās cilvēka pienā. Tāpēc Cholib ir kontrindicēts krūts barošanas laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda atgriezenisku ietekmi uz auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Klīniski dati par Cholib lietošanas ietekmi uz auglību nav pieejami.

### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Fenofibrāts neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Pēc reģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par reti simvastatīna izraisītiem reiboņa gadījumiem. Šī blakusparādība ir jāņem vērā, Cholib terapijas laikā vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Cholib terapijas laikā visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, augšējo elpceļu infekcija, palielināts trombocītu skaits, gastroenterīts un paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis.

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Četros dublutmāskētos 24 nedēļu ilgos klīniskajos pētījumos 1237 pacientu ārstēšanai vienlaicīgi lietoja fenofibrātu un simvastatīnu. Šo četru pētījumu apkopotā analīze uzrādīja, ka blakusparādību dēļ ārstēšanu pēc terapijas ar fenofibrātu un simvastatīnu, lietojot 145 mg/20 mg dienā, pēc 12 nedēļām pārtrauca 5,0% (51 no 1012) pacientu un pēc terapijas ar fenofibrātu un simvastatīnu, lietojot 145 mg/40 mg dienā, pēc 12 nedēļām pārtrauca 1,8% (4 no 225) pacientu.

Tālāk pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma ir minētas ar ārstēšanu saistītās blakusparādības, par kurām ziņoja pacienti, kas vienlaicīgi saņēma fenofibrātu un simvastatīnu.

Ar Cholib lietošanu saistītās blakusparādības atbilst tām, kas ir zināmas par abām aktīvajām vielām: fenofibrātu un simvastatīnu.

Blakusparādības sakārtotas pēc šādiem sastopamības biežuma rādītājiem: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Pēc fenofibrāta un simvastatīna (Cholib) vienlaicīgas lietošanas novērotās blakusparādības

Orgānu sistēmas klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežums
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	Augšējo elpceļu infekcija, gastroenterīts	bieži
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	Palielināts trombocītu skaits	bieži
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	bieži
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	Dermaīts un ekzēma	retāk
<b>Izmeklējumi</b>	Palielināts kreatinīna līmenis asinīs (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu)	ļoti bieži

#### Minēto nevēlamo blakusparādību apraksts

Palielināts kreatinīna līmenis asinīs: 10% pacientu fenofibrāta un simvastatīna vienlaicīga lietošana paaugstināja kreatinīna līmeni no sākumstadijas rādītāja vairāk nekā par 30 µmol/l salīdzinājumā ar 4,4% pacientu, kuri saņēma statīnu monoterapiju. Pētījumos 0,3% pacientu, kuri saņēma vienlaicīgu terapiju, tika novērota klīniski nozīmīga kreatinīna līmeņa paaugstināšanās līdz  $\geq 200$  µmol/l rādītājam.

#### Papildinformācija par atsevišķām fiksētās devas kombinācijas aktīvajām vielām

Tālāk ir minētas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novērotās papildu blakusparādības, kas saistītas ar simvastatīnu un fenofibrātu saturošajām zālēm un kuras, iespējams, var rasties Cholib lietošanas laikā. Sastopamības biežums ir pamatots ar informāciju simvastatīna un fenofibrāta zāļu aprakstā, kas ir pieejams ES.

Orgānu sistēmas klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības (fenofibrāts)	Nevēlamās blakusparādības (simvastatīns)	Biežums
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	Pazemināts hemoglobīna līmenis Pazemināts balto asinsķermenīšu skaits		reti
		Anēmija	reti
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	Paaugstinātas jutības reakcijas		reti
		anafilakse	ļoti reti
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>		Cukura diabēts****	nav zināms
<b>Psihiskie traucējumi</b>		Bezmiegs	ļoti reti
		Miega traucējumi, tostarp nakts murgi, depresija	nav zināms
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	Galvassāpes		retāk
		Parestēzija, reibonis, perifēra neiropātija	reti
		Atmiņas traucējumi/zudums	reti
<b>Acu bojājumi</b>		Neskaidra redze, redzes pasliktināšanās	reti
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	Tromboembolija (plaušu embolija, dziļo vēnu tromboze)*		retāk
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības</b>		Intersticiāla plaušu slimība	nav zināms
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	Kuņģa-zarnu trakta traucējumu pazīmes un simptomi (sāpes vēderā, nelabums, vemšana, caureja, flatulence)		bieži
	Pankreatīts*		retāk
		Aizcietējums, dispepsija	reti

<b>Orgānu sistēmas klasifikācija</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības (fenofibrāts)</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības (simvastatīns)</b>	<b>Biežums</b>
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	Paaugstināts transmināžu līmenis		bieži
	Žultsakmeņi		retāk
	Žultsakmeņu izraisītas komplikācijas (piemēram, holecistīts, holangīts, žultsceļu izraisītas kolikas)		nav zināms
		Paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis	reti
		Hepatīts/dzelte Aknu mazspēja	ļoti reti
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	Smagas ādas reakcijas (piemēram, multiformā eritēma, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze u.c.)		nav zināms
	Paaugstinātas ādas jutīguma reakcijas (piemēram, izsitumi, nieze, nātrene)		retāk
	Alopēcija		reti
	Fotosensitivitātes reakcijas		reti
		Paaugstinātas jutības sindroms ***	reti
	Zāļu izraisīti lihenoīdi izsitumi	ļoti reti	
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	Muskuļu bojājumi (piemēram, mialģija, miozīts, muskuļu krampji un vājums)		retāk
	Rabdomiolīze ar nieru mazspēju vai bez tās (skatīt 4.4. apakšpunktu)		reti
		Miopātija** Imūnmediēta nekrotizējoša miopātija (skatīt 4.4. apakšpunktu) Tendinopātija	reti  nav zināms
		Muskuļu plīsums	ļoti reti
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>	Seksuālā disfunkcija		retāk
		Erektīlā disfunkcija	nav zināms
		Ginekomastija	ļoti reti
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>		Astēnija	reti

Orgānu sistēmas klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības (fenofibrāts)	Nevēlamās blakusparādības (simvastatīns)	Biežums
<b>Izmeklējumi</b>	Paaugstināts homocisteīna līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu)*****		ļoti bieži
	Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs		reti
		Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	reti
		Paaugstināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs	reti
		Paaugstināts glikozilētā hemoglobīna līmenis	nav zināms
		Paaugstināts glikozes līmenis asinīs	nav zināms

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Pankreatīts*

\* Randomizētā ar placebo kontrolētā pētījumā FIELD, kurā piedalījās 9795 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, tika novērots statistiski nozīmīgs pankreatīta gadījumu skaita pieaugums pacientiem, kuri saņēma placebo (0,8% salīdzinājumā ar 0,5%;  $p = 0,031$ ).

##### *Tromboembolija*

\* FIELD pētījumā tika ziņots par statistiski nozīmīgu plaušu embolijas gadījumu skaita pieaugumu (0,7% (32 no 4900 pacientiem) grupā, kas lietoja placebo, salīdzinājumā ar 1,1% (53 no 4895 pacientiem) grupā, kas lietoja fenofibrātu;  $p = 0,022$ ) un statistiski nenozīmīgu dziļo vēnu trombozes gadījumu skaita pieaugumu (placebo grupā: 1,0% (48 no 4900 pacientiem) salīdzinājumā ar grupu, kas lietoja fenofibrātu, 1,4% (67 no 4895 pacientiem);  $p = 0,074$ ).

##### *Miopātija*

\*\* Klīniskajos pētījumos miopātija visbiežāk tika novērota pacientiem, kas tika ārstēti ar simvastatīnu 80 mg/dienā, salīdzinājumā ar pacientiem, kas tika ārstēti ar simvastatīnu 20 mg/dienā (attiecīgi 1,0% salīdzinājumā ar 0,02%).

##### *Paaugstinātas jutības sindroms*

\*\*\* Ir saņemti ziņojumi par acīmredzama paaugstinātas jutības sindroma retiem gadījumiem ar dažām no šādām pazīmēm: tūska, vilkēdei līdzīgs sindroms, reimatiskā polimialģija, dermatomiozīts, vaskulīts, trombocitopēnija, eozinofilija, paaugstināts eritrocītu sedimentācijas ātrums (EAR), artrīts un artralģija, nātrene, fotosensitivitāte, drudzis, pietvīkums, elpas trūkums un nespēks.

##### *Cukura diabēts*

\*\*\*\* Cukura diabēts: pacientiem riska grupā (glikozes līmenis tukšā dūšā 5,6–6,9 mmol/l,  $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ , paaugstināts triglicerīdu līmenis, hipertensija) ir jāveic gan klīniska, gan bioķīmiska uzraudzīšana saskaņā ar vietējām vadlīnijām.

##### *Paaugstināts homocisteīna līmenis asinīs*

\*\*\*\*\* Pētījumā FIELD pacientiem, kas tika ārstēti ar fenofibrātu, homocisteīna līmenis asinīs vidēji paaugstinājās par 6,5  $\mu\text{mol/l}$  un pēc fenofibrātu terapijas pārtraukšanas atgriezās normas robežās.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9 Pārdozēšana

### *Cholib*

Specifisks antidots nav zināms. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, ir jānozīmē simptomātiskas ārstēšanas un atbilstošas atbalstterapijas pasākumi.

### *Fenofibrāts*

Ir saņemti ziņojumi tikai par atsevišķiem fenofibrāta pārdozēšanas gadījumiem. Vairumā gadījumu nav saņemti ziņojumi par simptomiem, kas saistīti ar pārdozēšanu. Fenofibrātu nevar izvadīt ar hemodialīzi.

### *Simvastatīns*

Ir saņemti ziņojumi par dažiem simvastatīna pārdozēšanas gadījumiem, kuros maksimālā lietotā deva ir bijusi 3,6 g. Visi pacienti atveseļojās bez sekām. Pārdozēšanas gadījumā nav īpašas ārstēšanas. Šādā gadījumā ir jānozīmē simptomātiskas ārstēšanas un atbilstošas atbalstterapijas pasākumi.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Lipīdu līmeni ietekmējošas vielas, HMG-CoA reduktāzes inhibitori kombinācijā ar citām lipīdu līmeni ietekmējošām vielām, ATĶ kods: C10BA04

#### Darbības mehānisms

##### *Fenofibrāts*

Fenofibrāts ir fibrīnskābes derivāts, kura cilvēkiem novērotā lipīdu līmeni ietekmējošā iedarbība izpaužas kā peroksisomu proliferāciju aktivizējošā gamma receptora (PPAR $\alpha$ ) aktivizēšana.

Aktivizējot PPAR $\alpha$ , fenofibrāts aktivizē lipoproteīdu lipāzes sintēzi un samazina CIII apoproteīna sintēzi. PPAR $\alpha$  aktivizēšana saistās arī ar AI un AII apoproteīna sintēzes palielināšanos.

##### *Simvastatīns*

Simvastatīns, kas ir neaktīvs laktons, hidrolizējas aknās par attiecīgu aktīvu bēta-hidroksiskābes formu, kurai ir spēcīga iedarbība HMG-CoA reduktāzes (3 hidroksi - 3 metilglutaril CoA reduktāze) inhibēšanā. Šis enzīms katalizē HMG-CoA pārveidošanos par mevalonātu (holesterīna biosintēzes agrīns un ātrumu ierobežojošs faktors).

### *Cholib*

Cholib sastāvā ir fenofibrāts un simvastatīns, kuru darbības mehānismi atšķiras no iepriekš aprakstītā.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

##### *Fenofibrāts*

Pētījumos, kuros tiek novērota fenofibrāta ietekme uz lipoproteīnu frakcijām, tiek novērots ZBL un  $\downarrow$ ZBL holesterīna ( $\downarrow$ ZBL-H) līmeņu samazinājums. ABL-H līmenis bieži tiek palielināts. ZBL un  $\downarrow$ ZBL triglicerīdu līmenis tiek samazināts. Kopējā iedarbība ir zema un ļoti zema blīvuma lipoproteīnu un augsta blīvuma lipoproteīnu attiecības samazinājums.

Fenofibrātam ir arī urīkozūriskā iedarbība, kas izraisa urīnskābes līmeņa samazinājumu par aptuveni 25%.

##### *Simvastatīns*

Ir pierādīts, ka simvastatīna lietošana samazina normāla un paaugstināta ZBL-H koncentrāciju asinīs. ZBL-H veidojas no ļoti zema blīvuma proteīna ( $\downarrow$ ZBL) un tiek katabolizēts galvenokārt ar augstas afinitātes ZBL receptoru. Simvastatīna ZBL-H līmeni pazeminošā darbības mehānisma efektivitāte, iespējams, ir saistīta ar  $\downarrow$ ZBL-H koncentrācijas asinīs samazināšanos ( $\downarrow$ ZBL-H) un ZBL receptora

inducēšanu, kas izraisa ZBL-H izdalīšanās samazināšanos un paaugstinātu ZBL-H katabolismu. Ārstēšanas ar simvastatīnu laikā ievērojami samazinās arī B apoliproteīna līmenis. Papildus simvastatīns mēreni paaugstina ABL-H līmeni asinīs un samazina TG līmeni plazmā. Šīs izmaiņas izraisīja KH līmeņa attiecības pret ABL-H līmeni un ZBL-H līmeņa attiecības pret ABL-H līmeni samazināšanos.

#### *Cholib*

Simvastatīna un fenofibrāta attiecīgie efekti ir savstarpēji papildinoši.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

#### *Cholib*

Klīniskās programmas ietvaros tika organizēti četri pivotāli klīniski pētījumi. Kopumā 7583 pacienti ar jaukta tipa dislipidēmiju iesaistījās 6 nedēļu sagatavošanās periodā, kas bija saistīts ar statīnu lietošanu. No tām 2474 pacienti randomizēja 24 nedēļu ārstēšanai, 1237 pacienti vienlaicīgi saņēma fenofibrātu un simvastatīnu un 1230 pacienti – statīna monoterapiju. Visas devas tika lietotas vakarā.

Lietotā statīna veids un devas:

		<b>0.–12. nedēļa</b>		<b>12.–24. nedēļa</b>	
<b>Pētījums</b>	6 nedēļu sagatavošanās statīnu lietošanai	Statīna monoterapija	Fenofibrāta un simvastatīna kombinētā terapija	Statīna monoterapija	Fenofibrāta un simvastatīna kombinētā terapija
<b>0501</b>	simvastatīns 20 mg	simvastatīns 40 mg	simvastatīns 20 mg	simvastatīns 40 mg	simvastatīns 40 mg
<b>0502</b>	simvastatīns 40 mg	simvastatīns 40 mg	simvastatīns 40 mg	simvastatīns 40 mg	simvastatīns 40 mg
<b>0503</b>	atorvastatīns 10 mg	atorvastatīns 10 mg	atorvastatīns 20 mg	simvastatīns 20 mg	simvastatīns 40 mg
<b>0504</b>	pravastatīns 40 mg	pravastatīns 40 mg	pravastatīns 20 mg	simvastatīns 40 mg	simvastatīns 40 mg

#### *Cholib 145/40*

Pētījumā 0502 24 nedēļas ilgā dubultmaskētā periodā tika novērtēta fenofibrāta un simvastatīna kombinācijas nemainīga deva un statīnu salīdzināmais līdzeklis. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija: vai 12 nedēļu laikā fenofibrāta 145 mg un simvastatīna 40 mg kombinācija būs pārāka par simvastatīnu 40 mg TG un ZBL-H līmeņa pazemināšanas un ABL-H līmeņa paaugstināšanas ziņā.

12 nedēļu periodā un 24 nedēļu periodā fenofibrāta 145 mg un simvastatīna 40 mg kombinācija (F145/S40) izrādījās pārāka par simvastatīnu 40 mg (S40) TG līmeņa pazemināšanas un ABL-H līmeņa paaugstināšanas ziņā.

F145/S40 kombinācija izrādījās pārāka par S40 ZBL-H līmeņa pazemināšanas ziņā tikai 24 nedēļu periodā: 12 nedēļu periodā šis papildu pazeminājuma līmenis nebija nenozīmīgs (1,2%), savukārt 24 nedēļu periodā tas bija statistiski nozīmīgs (7,2%).

<b>TG, ZBL H un ABL H procentuālās izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 12 un 24 nedēļu periodam</b>				
<b>Pacienta pilnas analīzes paraugs</b>				
<b>Lipīdu parametrs (mmol/l)</b>	<b>Feno 145+Simva 40 (N=221)</b>	<b>Simva 40 (N=219)</b>	<b>Terapijas salīdzinājums*</b>	<b>P vērtība</b>
<b>Pēc 12 nedēļām</b>				
<b>Vidējā izmaiņu vērtība (SN), %</b>				
<b>TG</b>	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
<b>ZBL-H</b>	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
<b>ABL-H</b>	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
<b>Pēc 24 nedēļām</b>				
<b>Vidējā izmaiņu vērtība (SN), %</b>				
<b>TG</b>	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
<b>ZBL-H</b>	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
<b>ABL-H</b>	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

\* Terapijas salīdzinājumu veido Feno 145 + Simva 40 un Simva 40 mazākās kvadrātsaknes vidējo vērtību starpība, kā arī atbilstošais TI 95%.

Bioloģisko intereses parametru rezultāti 24 nedēļu laikā ir redzami tālāk esošajā tabulā. Tika konstatēts statistiski nozīmīgs F145/S40 pārākums visu parametru ziņā, izņemot ApoA1 līmeņa paaugstināšanos.

<b>ANCOVA (kovariācijas analīze) procentuālajām izmaiņām TS, ar ABL H nesaistītajam rādītājam, Apo AI, Apo B, Apo B/Apo AI un fibrinogēnam no sākumstāvokļa līdz 24 nedēļām – pacienta pilnas analīzes paraugs</b>					
<b>Parameters</b>	<b>Terapijas grupa</b>	<b>N</b>	<b>Vidējā vērtība (SN)</b>	<b>Terapijas salīdzinājums*</b>	<b>P vērtība</b>
<b>KH(mmol/l)</b>	Feno 145 +	213	-4,95 (18,59)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
	Simva 40 Simva 40	203	1,69 (20,45)		
<b>Ne- ABL-H (mmol/l)</b>	Feno 145 +	213	-7,62 (23,94)	-10,33 (-14,94; -5,72)	<0,001
	Simva 40 Simva 40	203	2,52 (26,42)		
<b>Apo AI (g/l)</b>	Feno 145 +	204	5,79 (15,96)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084
	Simva 40 Simva 40	194	4,02 (13,37)		
<b>Apo B (g/l)</b>	Feno 145 +	204	-2,95 (21,88)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
	Simva 40 Simva 40	194	6,04 (26,29)		
<b>Apo B/Apo AI</b>	Feno 145 +	204	-4,93 (41,66)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
	Simva 40 Simva 40	194	3,08 (26,85)		
<b>Fibrinogen* (g/l)</b>	Feno 145 +	202	-29 (0,04)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001
	Simva 40 Simva 40	192	0,01 (0,05)		

\* Terapijas salīdzinājumu veido Feno 145 + Simva 40 un Simva 40 mazākās kvadrātsaknes vidējo vērtību starpība, kā arī atbilstošais TI 95%. LS (mazākās kvadrātsaknes vidējā vērtība); SN (standartnovirze)

#### *Cholib 145/20*

Pētījumā 0501 24 nedēļas ilgā dubultmaskētā periodā tika novērtētas divas atšķirīgas fenofibrāta un simvastatīna kombinācijas devas ar simvastatīnu 40 mg. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija: vai 12 nedēļu laikā fenofibrāta 145 mg un simvastatīna 20 mg kombinācija būs pārāka par

simvastatīnu 40 mg TG līmeņa pazemināšanas un ABL-H līmeņa paaugstināšanas un ne sliktāka ZBL-H līmeņa pazemināšanas ziņā.

Vidējās procentuālās izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 12 nedēļu periodam Pacienta pilnas analīzes paraugs				
Parameters	Feno 145+Simva 20 (N=493) Vidējā vērtība (SN)	Simva 40 (N=505) Vidējā vērtība (SŅ)	Terapijas salīdzinājums*	P vērtība
KH(mmol/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
ZBL-H (mmol/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	NA
ABL-H (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
KH (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Ne- ABL-H (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
Fibrinogen (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

\*Terapijas salīdzinājumu veido Feno 145 + Simva 20 un Simva 40 mazākās kvadrātsaknes vidējo vērtību starpība, kā arī atbilstošais 95% ticamības intervāls

Pēc pirmajām 12 terapijas nedēļām fenofibrāta 145 mg un simvastatīna 20 mg kombinācija izrādījās pārāka par simvastatīnu 40 mg TG līmeņa pazemināšanas un ABL-H līmeņa paaugstināšanas ziņā, taču šīs kombinācija nebija pārāka ZBL-H līmeņa pazemināšanas ziņā. Fenofibrāta 145 mg un simvastatīna 20 mg kombinācijai bija statistiski nozīmīgs pārākums pār simvastatīnu 40 mg apoA1 līmeņa paaugstināšanas un fibrinogēna līmeņa pazemināšanas jomā.

#### Apstiprinošais pētījums

*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)* (Sirds un asinsvadu riska kontroles mehānisms pacientiem ar cukura diabētu) bija randomizēts, ar placebo kontrolēts pētījums lipīdu izmaiņu novērtēšanai, kurā piedalījās 5518 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, kas papildus simvastatīna terapijai tika ārstēti ar fenofibrātu. Fenofibrāta un simvastatīna terapija neuzrādīja nozīmīgas atšķirības salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju miokarda infarkta un insulta bez letāla iznākuma un kardiovaskulāras nāves primārā kombinētā iznākuma gadījumu skaita ziņā (riska attiecība (RK) 0,92; 95% TI 0,79-1,08,  $p = 0,32$ ; absolūtā riska mazināšanās: 0,74%). Iepriekš noteiktā apakšgrupā, kurā bija pacienti ar dislipidēmiju un ar zemāko noteikto ABL-H koncentrācijas tercili ( $\leq 34$  mg/dl vai 0,88 mmol/l) un augstāko TG koncentrācijas tercili ( $\geq 204$  mg/dl vai 2,3 mmol/l) sākumstāvoklī, fenofibrāta un simvastatīna terapija demonstrēja relatīvu samazināšanos par 31% salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju primārā kombinētā iznākuma gadījumu skaita ziņā (riska attiecība (RK) 0,69; 95% TI 0,49-0,97,  $p = 0,03$ ; absolūtā riska mazināšanās: 4,95%). Cita iepriekš noteiktas apakšgrupas analīze konstatēja statistiski nozīmīgu ar dzimumu saistītas ārstēšanas mijiedarbību ( $p = 0,01$ ), kas norādīja iespējamo kombinētās terapijas efektivitāti vīriešiem ( $p = 0,037$ ), bet potenciāli augstāku primārā iznākuma risku ar kombinēto terapiju ārstētām sievietēm salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju ( $p = 0,069$ ). Tas netika novērots iepriekš minētajā pacientu ar dislipidēmiju apakšgrupā, bet nebija skaidru pierādījumu par efektivitāti ar fenofibrātu un simvastatīnu ārstētām sievietēm ar dislipidēmiju, tāpēc nevar izslēgt iespējamu kaitīgu ietekmi šajā apakšgrupā.

#### *Pediātriskā populācija*

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Cholib visās pediātriskās populācijas apakšgrupās ar kombinētu dislipidēmiju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Aktīvo metabolītu, fenofibrīnskābes un simvastatīnskābes ģeometriski vidējās attiecības un 90% TI salīdzinājumam ar AUC, AUC(0-t) un  $C_{max}$ . klīniskās programmas laikā pēc fiksētas Cholib kombinētās devas 145 mg/20 mg tablešu un pēc vienlaicīgas atsevišķu fenofibrāta 145 mg un simvastatīna 20 mg tablešu lietošanas visas bija 80–125% bioekvivalences intervālā.

Klīniskās programmas laikā fiksētas Cholib kombinētās devas 145 mg/20 mg tablešu lietošanas radītais sākotnējā neaktīvā simvastatīna maksimālais plazmas līmeņa ( $C_{max}$ ) ģeometriski vidējais rādītājs vienlaicīgas atsevišķu fenofibrāta 145 mg un simvastatīna 20 mg tablešu lietošanas gadījumā bija atiecīgi 2,7 ng/ml un 3,9 ng/ml.

Simvastatīna ekspozīcija plazmā (AUC) ģeometriski vidējās attiecības un 90% TI salīdzinājumam ar AUC un AUC(0-t), kas tika konstatēta pēc klīniskās programmas laikā fiksētas Cholib kombinētās devas 145 mg/20 mg tablešu lietošanas un pēc vienlaicīgas atsevišķu fenofibrāta 145 mg un simvastatīna 20 mg tablešu lietošanas un bija visas bija 80–125% bioekvivalences intervālā

### Uzsūkšanās

Fenofibrāta maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) tiek novērota 2–4 stundas pēc iekšķīgas zāļu lietošanas. Plazmas koncentrācija, terapiju turpinot, nemainījās nevienam no pacientiem.

Fenofibrāts nešķīst ūdenī un, lai atvieglotu tā uzsūkšanos, tas ir jālieto kopā ar pārtiku. Mikronizēta fenofibrāta un NanoCrystal® tehnoloģijas izmantošana fenofibrāta 145 mg tabletē, uzlabot tā uzsūkšanos.

Pretēji iepriekš minētajām fenofibrāta devām šīs saturošās devas maksimālā koncentrācija un vispārējā ekspozīcija nav atkarīga no lietotā uztura. Pētījumā par pārtikas ietekmi, kas iekļāva veseliem pētāmajiem vīriešiem un sievietēm jauna sastāva šīs formas lietošanu tukšā dūšā un maltītes ar augstu tauku saturu laikā, tika konstatēts, ka uztura uzņemšana neietekmēja fenofibrīnskābes ekspozīciju (AUC un  $C_{max}$ ). Tāpēc Cholib lietošana nav saistīta ar ēdienreizēm.

Kinētikas pētījumos ir pierādīts, ka pēc vienas devas lietošanas un ilgstošas terapijas zāles neuzkrājas.

Simvastatīns ir neaktīvs laktons, kas viegli hidrolizējas in vivo par attiecīgu aktīvās bēta-hidroksiskābes formu, spēcīgu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru. Hidrolīze pārsvarā notiek aknās, un cilvēka plazmā tā notiek ļoti lēni.

Simvastatīns labi uzsūcas un tiek pakļauts plašai pirmā loka ekstrakcijai aknās. Ekstrakcijai ir atkarīga no asins plūsmas aknās. Aknas ir galvenā aktīvās formas darbības zona. Tika konstatēts, ka bēta-hidroksiskābes pieejamība sistēmiskajā asinsritē pēc simvastatīna iekšķīgas devas lietošanas bija mazāka par devas 5%. Aktīvo inhibitoru maksimālā koncentrācija plazmā tiek novērota 1–2 stundas pēc simvastatīna lietošanas. Vienlaicīga uztura uzņemšana uzsūkšanos neietekmē.

Simvastatīna vienas un vairāku devu farmakokinētiskās īpašības demonstrēja, ka pēc vairāku devu lietošanas nenotiek zāļu uzkrāšanās.

### Izklīde

Fenofibrīnskābe spēcīgi saistās ar plazmas albumīnu (vairāk nekā 99%). Simvastatīns un tā aktīvais metabolīts saistās ar proteīnu par >95%.

### Biotransformācija un eliminācija

Pēc iekšķīgas lietošanas fenofibrāts esterāzes ceļā tiek strauji hidrolizēts par aktīva metabolīta fenofibrīnskābi. Plazmā nav nosakāms neizmainīts fenofibrāts. Fenofibrāts nav CYP 3A4 substrāts. Nav iesaistīts aknu mikrosomālais metabolisms.

Zāles tiek izvadītas galvenokārt ar urīnu. Praktiski visa zāļu deva tiek izvadīta 6 dienās. Fenofibrāts pārsvarā tiek izvadīts fenobrīnskābes un tā glikuronīda konjugāta veidā. Gadus vecākiem pacientiem fenofibrīnskābes šķietamais plazmas klīrenss netiek izmainīts.

Kinētikas pētījumos pēc vienas devas lietošanas un ilgstošas terapijas tika konstatēts, ka zāles neuzkrājas. Fenofibrīnskābe netiek izvadīta ar hemodialīzi.

Vidējais plazmas eliminācijas pusperiods: fenobrīnskābes plazmas eliminācijas pusperiods ir aptuveni 20 stundas.

Simvastatīns ir CYP 3A4 un BCRP efluksa transportvielas substrāts. OATP1B1 transportviela ātri nogādā simvastatīnu hepatocītos. Cilvēka plazmā esošie galvenie simvastatīna metabolīti ir bēta-hidroksiskābe un vēl četri aktīvie metabolīti. Pēc radioaktīvas simvastatīna devas iekšķīgas lietošanas cilvēkiem 13% radioaktivitātes tiek izvadīta ar urīnu un 60% ar fēcēm 96 stundu laikā. Fēcēs konstatētā zāļu deva atbilst absorbētajai preparāta devai, kas izdalās ar žulti, kā arī neabsorbētajai preparāta devai. Pēc bēta-hidroksiskābes metabolīta intravenozas injekcijas tā eliminācijas pusperiods ir vidēji 1,9 stundas. Tikai vidēji 0,3% no intravenozi ievadītās devas tiek izvadīta ar urīnu inhibitoru veidā.

Divos nelielos pētījumos (n=12) un vienā lielākā pētījumā (n= 85) ar veseliem cilvēkiem tika pētīta fenofibrāta atkārtotas lietošanas ietekme uz vienas vai vairāku simvastatīna devu farmakokinētiku.

Vienā pētījumā simvastatīna skābes (SVA) – galvenā aktīvā simvastatīna metabolīta – AUC tika samazināts par 42% (90% TI 24%-56%), kombinējot vienu 40 mg simvastatīna devu ar atkārtotu fenofibrāta 160 mg devu. Otrajā pētījumā [Bergman *et al*, 2004], atkārtoti vienlai īgi lietojot simvastatīna 80 mg devu un fenofibrāta 160 mg devu, SVA AUC samazinājās par 36% (90% TI 30%-42%). Lielākajā pētījumā tika konstatēta SVA AUC samazināšanās par 21% (90% TI 14%-27%) pēc atkārtotas vienlaicīgas simvastatīna 40 mg devas un fenofibrāta 145 mg devas lietošanas vakarā. Šis rādītājs būtiski neatšķiras no SVA AUC samazināšanās par 29% (90% TI 22%-35%), kas tika konstatēta, kad vienlaicīga lietošana tika veikta ar 12 stundu intervālu: simvastatīna 40 mg deva vakarā un fenofibrāta 145 mg deva no rīta.

Netika pētīts, vai fenofibrātam ir ietekme uz citiem simvastatīna aktīvajiem metabolītiem.

Precīzs mijiedarbības mehānisms nav zināms, Pieejamajos klīniskajos datos ietekme uz ZBL-H līmeņa pazemināšanos netika uzskatīta par būtiski atšķirīgu salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju, kad ZBL-H līmenis tiek kontrolēts terapijas uzsākšanas laikā.

Simvastatīna 40 vai 80 mg devas (lielākā reģistrētā deva) atkārtota lietošana neietekmēja pastāvīgo fenobrīnskābes koncentrāciju plazmā.

#### Īpašas populācijas

SLCO1B1 gēna c.521T>C alēles nēsātājiem ir zemāka OATP1B1 aktivitāte. Galvenā aktīvā metabolīta simvastatīna skābes vidējā iedarbība (AUC) ir 120 % heterozigotiem C alēles nēsātājiem (CT) un 221 % homozigotiem (CC) nēsātājiem attiecībā pret iedarbību tiem pacientiem, kuriem ir visbiežāk sastopamais genotips (TT). C alēles biežums Eiropas iedzīvotājiem ir 18 %. Pacienti, kuriem ir SLCO1B1 polimorfisms, ir pakļauti pastiprinātas simvastatīna iedarbības riskam, kas var izraisīt paaugstinātu rabdomiolīzes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### **5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

Preklīniskie pētījumi ar fiksētas devas Cholīb kombinēšanu nav veikti.

#### *Fenofibrāts*

Akūtas toksicitātes pētījumos nav atklāta attiecīga informācija par specifisku fenofibrāta toksicitāti.

Trīs mēnešus ilgā neklīniskā pētījumā ar žurkām saistībā ar fenobrīnskābes, aktīvā fenofibrāta metabolīta, iekšķīgu lietošanu, tika konstatēta skeleta muskuļu (jo īpaši to, kuros ir daudz 1. tipa lēnas oksidatīvas muskuļu šķiedras) toksicitāte, sirds muskuļa deģenerācija, anēmija un ķermeņa svara samazināšanās, lietojot devas, kas  $\geq 50$  reizes pārsniedza iedarbības līmeni cilvēkiem un  $>15$  reizes pārsniedza sirds muskuļu audu toksicitāti.

Kuņģa-zarnu traktā 3 mēnešus ārstētiem suņiem, lietojot devas, kas aptuveni 7 reizes pārsniedza klīnisko AUC iedarbību, tika konstatētas atgriezeniskas čūlas un erozija.

Fenofibrāta mutagenitātes pētījumu rezultāti ir negatīvi.

Kancerogenitātes pētījumos ar žurkām un pelēm ir konstatēti aknu audzēji, kas tiek saistīti ar peroksisomu proliferāciju. Šīs izmaiņas konkrēti attiecas uz grauzējiem, un tās nav novērotas citām sugām, lietojot salīdzināma līmeņa devas. Tas neattiecas uz terapeitisku zāļu lietošanu cilvēkiem.

Pētījumi, kas veikti ar pelēm, žurkām un trušiem, neliecināja par teratogēnisku ietekmi. Lietojot mātītēm toksiskas devas, tika konstatēta embriotoksiska iedarbība. Lietojot ļoti lielu devu, novērota grūsnības laika pagarināšanās un komplikācijas atnešanās laikā.

Neklīniskajos reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar fenofibrātu netika konstatēta ietekme uz auglību, tomēr atkārtotu devu toksicitātes pētījumā ar fenobrīnskābi jauniem suņiem novēroja atgriezenisku hipospermiju, sēklinieku vakuolizāciju un olnīcu nenobriešanu.

#### *Simvastatīns*

Pamatojoties uz vispārpieņemtiem pētījumiem ar dzīvniekiem par farmakodinamiku, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un kancerogenitāti, pacientiem nav paredzams ar farmakoloģisko mehānismu saistīts cita veida risks. Lietojot maksimālās panesamās devas žurkām un trušiem, simvastatīns neizraisīja augļa patoloģijas, kā arī neietekmēja auglību, reproduktīvās funkcijas vai augļa attīstību.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols:

Butilhidroksianizols (E320)  
Laktozes monohidrāts  
Nātrijs laurilsulfāts  
Preželatinizēta ciete (kukurūzas)  
Nātrijs dokuzāts  
Saharoze  
Citronskābes monohidrāts (E330)  
Hipromeloze (E464)  
Krospovidons (E1202)  
Magnija stearāts (E572)  
Silīciju saturoša mikrokristāliska celuloze (sastāv no mikrokristāliskās celulozes un koloidālā bezūdens silīcija dioksīda)  
Askorbīnskābe (E300)

#### Tabletes apvalks:

Daļēji hidrolizēts poli(vinil)spirts (E1203)  
Titāna dioksīds (E171)  
Talks (E553b)  
Lecitīns (iegūts no sojas pupiņām) (E322)

Ksantāna sveķi (E415)  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Saulrieta dzeltenais FCF (E110)

## **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3 Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

## **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

## **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

Al/Al blisteri.

Iepakojuma lielums: 10, 30 un 90 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Mylan IRE Healthcare Ltd  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate,  
Dublin 13  
Īrija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI**

EU/1/13/866/001-002

EU/1/13/866/005

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2013. gada 26. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 16. maijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Cholib 145 mg/40 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena apvalkotā tablete satur 145 mg fenofibrāta (*fenofibrate*) un 40 mg simvastatīna (*simvastatin*).

### Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību:

Viena apvalkotā tablete satur 194,7 mg laktozes (monohidrāta veidā), 145 mg saharozes un 0,8 mg lecīfīna (iegūts no sojas pupiņām (E322)).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Ovāla, abpusēji izliekta, ķieģeļsarkana apvalkotā tablete ar slīpām malām un 145/40 vienā pusē. Diametra izmēri ir aptuveni 19,3 x 9,3 mm un tabletes svars ir aptuveni 840 mg.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Cholib terapija papildus diētai un fiziskajām aktivitātēm ir indicēta pieaugušiem pacientiem ar augstu kardiovaskulāra notikuma risku un jauktā tipa dislipidēmiju, lai samazinātu triglicerīdu un paaugstinātu ABL-H līmeni, ja ZBLH līmenis ir attiecīgi kontrolēts ar atbilstošu simvastatīna monoterapijas devu.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

Pirms lēmuma pieņemšanas par Cholib terapijas izmantošanu ir atbilstoši jāārstē sekundārās hiperlipidēmijas cēloņi, piemēram, nekontrolēts 2. tipa cukura diabēts, hipotireoze, nefrotiskais sindroms, disproteinēmija, obstruktīva aknu slimība, farmakoloģiska ārstēšana (piemēram, iekšķīgi lietojami estrogēni), alkoholisms, turklāt pacientiem ir jānozīmē standarta holesterīna un triglicerīdu līmeni pazeminoša diēta, kas ir jāturpina arī ārstēšanas laikā.

### Devas

Ieteicamā deva ir viena tablete dienā. Jāizvairās lietot greipfrūtu sulu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lai kontrolētu atbildes reakciju uz ārstēšanu, ir jānosaka lipīdu līmeņa rādītāji serumā (kopējais holesterīns (KH), ZBL –H, triglicerīdi (TG)).

### *Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadus veci)*

Devas pielāgošana nav nepieciešama. Ieteicama parastā deva, izņemot pavājinātas nieru darbības gadījumā, ja aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums ir <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, kad Cholib lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### *Pacienti ar nieru darbības traucējumiem*

Cholib ir kontrindicēts pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, ja aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums ir <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Cholib lietošanā ir jāievēro piesardzība pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem, kuru aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums ir 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Pacienti ar aknu darbības traucējumiem*

Cholib lietošana nav pētīta pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, tāpēc šai populācijai šīs zāles ir kontrindicētas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Cholib ir kontrindicēts bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### Papildu terapija

Pacientiem, kuri vienlaicīgi ar Cholib lieto elbasvīru vai grazoprevīru saturošas zāles, simvastatīna deva nedrīkst pārsniegt 20 mg/dienā. (Skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu.)

#### Lietošanas veids

Katra tablete ir jānorij vesela, uzdzerot glāzi ūdens. Tabletes nedrīkst sasmalcināt vai sakošļāt. Tās var lietot ēšanas laikā vai tukšā dūšā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### **4.3 Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām, zemesriekstiem, soju vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Zināma fotoalerģija vai fototoksiska reakcija ārstēšanas laikā ar fibrātiem vai ketoprofēnu.
- Akūta aknu slimība vai neizskaidrojamas pastāvīgi paaugstinātas seruma transamināzes.
- Zināma žultspūšļa slimība.
- Hronisks vai akūts pankreatīts, izņemot smagas hipertrigliceridēmijas izraisītu akūtu pankreatītu.
- Vidēji smagi un smagi nieru darbības traucējumi (aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums ir <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (līdzekļu, kas palielina AUC aptuveni 5 reizes vai vairāk) (piemēram, itrakonazols, ketokonazols, posakonazols, vorikonazols, HIV proteāzes inhibitori (piemēram, nefinavīrs), boceprevīrs, telaprevīrs, eritromicīns, klaritromicīns, telitromicīns, nefazodons un zāles, kas satur kobicistatu) vienlaicīga lietošana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
- Gemfibrozila, ciklosporīna vai danazola vienlaicīga lietošana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
- Vienlaicīga glecaprevīra, pibrentasvīra, elbasvīra vai grazoprevīra lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Pediātriskā populācija (līdz 18 gadiem).
- Grūtniecība un krūts barošanas periods (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Anamnēzē miopātija un/vai rabdomiolīze ar statīniem un/vai fibrātiem vai apstiprinātu kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanos, kas vairāk nekā 5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR) iepriekšējās statīnu terapijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Vienlaicīga amiodarona, verapamila, amlodipīna vai diltiazēma lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Muskuļi

Ir saņemti ziņojumi par skeleta muskuļu toksicitāti, tostarp retos gadījumos par rabdomiolīzi ar nieru mazspēju vai bez tās, saistībā ar lipīdu līmeni pazeminošu vielu, piemēram, fibrātu un statīnu, lietošanu. Ir zināms, ka statīnu un fibrātu lietošanas gadījumā pastāv miopātijas risks, kas ir saistīts ar katras sastāvdaļas devu un ar fibrātu īpašībām.

### *Pavājināta transportproteīnu darbība*

Pavājināta aknu OATP transportproteīnu darbība var pastiprināt simvastatīna sistēmisko iedarbību un palielināt miopātijas un rbdomiolīzes risku. Darbības pavājināšanos var izraisīt mijiedarbojošos zāļu (piem., ciklosporīna) izraisītais nomākums vai arī tas var rasties pacientiem, kuri ir SLCO1B1 c.521T>C genotipa nēsātāji.

Pacienti, kuriem ir SLCO1B1 gēna alēle (c.521T>C), kas nosaka samazinātu OATP1B1 proteīna aktivitāti, ir pakļauti paaugstinātam pastiprinātas simvastatīna sistēmiskās iedarbības un miopātijas riskam. Lielas simvastatīna devas (80 mg) izraisītais miopātijas risks kopumā ir aptuveni 1 % bez ģenētiskās pārbaudes. Ņemot vērā pētījuma SEARCH rezultātus, homozigotiem C alēles nēsātājiem (tiek saukti arī par CC), kuri tiek ārstēti ar 80 mg, pastāv 15 % miopātijas risks viena gada laikā, bet heterozigotiem C alēles nēsātājiem (CT) šis risks ir 1,5 %. Pacientiem, kuriem ir visbiežāk sastopamais genotips (TT), atbilstošais risks ir 0,3 % (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Imūnmediēta nekrotizējoša miopātija (IMNM)*

Reti ziņots par imūnmediētu nekrotizējošo miopātiju (IMNM), autoimūno miopātiju, kas saistīta ar statīnu lietošanu. IMNM raksturīgs proksimālo muskuļu vājums un paaugstināts seruma kreatīna kināzes līmenis, kas pastāv neatkarīgi no terapijas ar statīniem pārtraukšanas; pozitīva anti-HMG CoA reduktāzes antivielas; muskuļu biopsija, kurā redzama nekrotizējoša miopātija un uzlabojums ar imūnsupresīviem līdzekļiem. Var būt nepieciešama papildu neiromuskulārā un seroloģiskā testēšana. Var būt nepieciešama terapija ar imūnsupresīviem līdzekļiem. Rūpīgi apsveriet IMNM risku pirms citas terapijas ar statīniem uzsākšanas. Ja terapija tiek uzsākta ar citiem statīniem, uzraugiet IMNM simptomus.

### *Pasākumi zāļu mijiedarbības izraisītas miopātijas riska samazināšanai*

Muskuļu toksicitātes risku var paaugstināt Cholib vienlaicīga lietošana kopā ar citu fibrātu, statīnu, niacīnu, fuzidīnskābi vai citu specifisku vielu vienlaicīga lietošana (lai iegūtu sīkāku informāciju par zāļu mijiedarbību, skatīt 4.5. apakšpunktu). Ārstiem, kas nolemj izmantot kombinēto terapiju, lietojot Cholib un niacīna (nikotīnskābes) vai niacīnu saturošu zāļu lipīdu līmeni ietekmējošas devas ( $\geq 1$  g/dienā), rūpīgi jāizvērtē potenciālais ieguvums un risks un pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas muskuļu sāpju, jutīguma vai vājuma pazīmes vai simptomi, jo īpaši terapijas pirmajos mēnešos un gadījumos, kad tiek paaugstināta jebkuru zāļu deva.

Vienlaicīga simvastatīna un spēcīgu (CYP) 3A4 inhibitoru lietošana ievērojami palielina miopātijas un rbdomiolīzes risku (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Simvastatīns ir krūts vēža rezistences proteīna (Breast Cancer Resistant Protein — BCRP) efluksa transportviela. Zāļu, kas ir BCRP inhibitori (piemēram, elbasvīrs un grazoprevīrs), vienlaicīga lietošana var izraisīt simvastatīna koncentrācijas palielināšanos plazmā un palielināt miopātijas risku; tādēļ atkarībā no nozīmētās devas ir ieteicama simvastatīna devas pielāgošana. Elbasvīra un grazoprevīra vienlaicīga lietošana ar simvastatīnu nav pētīta. Tomēr simvastatīna deva nedrīkst pārsniegt 20 mg/dienā pacientiem, kuri zāles lieto vienlaicīgi ar elbasvīru vai grazoprevīru saturošām zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu).

HMG-CoA reduktāzes inhibējošā aktivitāte plazmā (piemēram, paaugstināts simvastatīna un simvastatīna skābes līmenis plazmā) ievērojami palielina miopātijas risku, un tas var būt daļēji saistīts ar zālēm, kas mijiedarbojas un kavē simvastatīna metabolismu un/vai transportvielu izplatīšanās ceļus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Cholib nedrīkst lietot kopā ar fuzidīnskābi. Ir ziņots par rbdomiolīzes gadījumiem (tostarp dažiem nāves gadījumiem) pacientiem, kas saņem statīnu kopā ar fuzidīnskābi (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem, kam sistēmiskas fuzidīnskābes lietošana tiek uzskatīta par nepieciešamu, uz visu fuzidīnskābes terapijas laiku ir jāpārtrauc statīnu terapija. Pacientam ir jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja viņam rodas jebkādi muskuļu vājuma, sāpju vai jutīguma simptomi.

Statīnu terapiju var atsākt septiņas dienas pēc fuzidīnskābes pēdējās devas lietošanas. Izņēmuma gadījumos, kad ir nepieciešama ilgstoša sistēmiskās fuzidīnskābes terapija, piemēram, smagu infekciju ārstēšanai, Cholib un fuzidīnskābes vienlaicīgas lietošanas nepieciešamība ir jāizskata katrā gadījumā atsevišķi un tikai stingrā medicīniskā uzraudzībā.

#### *Kreatīnkināzes noteikšana*

Kreatīnkināzi nedrīkst noteikt pēc smagām fiziskām aktivitātēm vai jebkura ticama alternatīva kreatīnkināzes palielināšanas iemesla dēļ, jo tas apgrūtina vērtību interpretēšanu. Ja kreatīnkināzes līmenis būtiski pieaug sākumstadijā ( $>5 \times \text{NAR}$ ), tā noteikšana ir jāatkārto pēc 5–7 dienām, lai apstiprinātu rezultātus.

#### *Pirms terapijas uzsākšanas*

Visi pacienti, kam tiek sākota terapija vai kuriem tiek palielināta simvastatīna deva, ir jābrīdina par miopātijas risku un jāatgādina nekavējoties informēt par jebkādam pēkšņam un neizskaidrojamām muskuļu sāpēm, jutīgumu vai vājumu.

Īpaša piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus ar rabdomiolīzi predisponējošiem faktoriem. Lai noteiktu atsauces sākumstadijas rādītājus, kreatīnkināzes līmenis ir jānosaka pirms terapijas uzsākšanas šādos gadījumos:

- gados vecāki ( $\geq 65$  gadus veci) pacienti;
- sievietes;
- pacienti ar nieru darbības traucējumiem;
- nekontrolēta hipotireoze;
- hipoalbuminēmija;
- iedzimtas muskuļu slimības personīgajā vai ģimenes anamnēzē;
- muskuļu toksicitātes gadījumi anamnēzē, lietojot statīnu vai fibrātu;
- pārmērīga alkohola lietošana.

Šādos gadījumos ir jāizvērtē riska attiecība pret iespējamo ieguvumu un ir ieteicama klīniskā stāvokļa regulāra pārbaude.

Lai noteiktu atsauces sākumstadijas rādītājus, ir jānosaka kreatīnfosfokināzes līmenis un ir ieteicama klīniskā stāvokļa regulāra pārbaude.

Ja pacientam iepriekš ir bijuši fibrāta vai statīna izraisīti muskuļu darbības traucējumi, ārstēšanu ar citiem šīs grupas elementiem var ordinēt, tikai ievērojot piesardzību. Ja kreatīnkināzes līmenis ir būtiski paaugstināts sākumstadijā ( $>5 \times \text{NAR}$ ), terapiju nedrīkst uzsākt.

Ja ir aizdomas par miopātijas attīstību citu iemeslu dēļ, ārstēšana ir jāpārtrauc.

Cholib terapija ir uz dažām dienām jāpārtrauc pirms plānveida apjomīgas operācijas un jebkādu smagas pakāpes medicīnisku vai ķirurģisku apstākļu gadījumā.

#### Aknu funkcijas traucējumi

Ir saņemti ziņojumi par transmināžu līmeņa paaugstināšanos dažiem pacientiem, kas ārstēti ar simvastatīnu vai fenofibrātu. Vairumā gadījumu šī līmeņa paaugstināšanās bija īslaicīga, maznozīmīga un asimptomātiska, tādēļ nebija nepieciešamas terapijas pārtraukšana.

Transmināžu līmenis ir jākontrolē pirms terapijas uzsākšanas, ik pēc 3 mēnešiem pirmo 12 terapijas mēnešu laikā un pēc tam regulāri. Īpaša uzmanība jāpievērš tiem pacientiem, kuriem attīstās transmināžu līmeņa paaugstināšanās, un terapija ir jāpārtrauc, ja aspartātaminotransferāzes (ASAT), kas zināma arī kā seruma glutamīnskābeņetiķskābes transmināze (SGOT) un alanīna aminotransferāze (ALAT) vai arī seruma glutamīnpirovīnogskābes transmināze (SGPT), līmenis paaugstinās vairāk nekā 3 reizes virs normas augšējās robežas.

Cholib terapija ir jāpārtrauc, ja tiek konstatēti simptomi, kas norāda uz hepatītu (piemēram, dzelte, nieze) un laboratorijas testi apliecina diagnozi.

Cholib jālieto piesardzīgi pacientiem, kas pārmērīgi lieto alkoholu.

#### Pankreatīts

Ir saņemti ziņojumi par pankreatītu pacientiem, kuri lieto fenofibrātu (skatīt 4.3 un 4.8 apakšpunktu). Tas var liecināt par zāļu iedarbības neefektivitāti pacientiem ar smagu hipertrigliceridēmiju, izraisītu aizkuņģa dziedzera enzīmu palielināšanos vai sekundārām parādībām, kas izpaužas kā žultsvadu akmeņu vai nogulšņu veidošanās ar kopējā žultsvada nosprostošanos.

#### Nieru darbība

Cholib lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Cholib lietošanā ir jāievēro piesardzība pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem, kuru aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums ir 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ir saņemti ziņojumi par pārejošu seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanos pacientiem, kuri saņem fenofibrātu monoterapiju vai vienlaicīgi lietojot ar statīniem. Seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanās rādītāji laika gaitā kopumā bija stabili, nenovērojot turpmāku seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanos ilgstošas terapijas gadījumā, un terapijas pārtraukšanas gadījumā rādītāji atgriezās sākumstadijas līmenī.

Klīnisko pētījumu laikā vienlaicīga fenofibrāta un simvastatīna lietošana 10% pacientu paaugstināja kreatinīna līmeni no sākumstadijas rādītāja vairāk nekā par 30 μmol/l salīdzinājumā ar 4,4% pacientu, kuri saņēma statīnu monoterapiju. Pētījumos 0,3% pacientu, kas saņēma vienlaicīgu terapiju, tika novērota klīniski nozīmīga kreatinīna līmeņa paaugstināšanās līdz >200 μmol/l rādītājam.

Ja kreatinīna līmenis paaugstinās par >50% no augšējās normas robežas, terapija ir jāpārtrauc. Kreatinīna līmeni ir ieteicams mērīt pirmo 3 mēnešu laikā pēc terapijas uzsākšanas un pēc tam regulāri.

#### Intersticiāla plaušu slimība

Ir saņemti ziņojumi par intersticiālu plaušu slimību dažiem pacientiem, kas ārstēti ar dažiem statīniem un fenofibrātu, jo īpaši ilgstošas terapijas gadījumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Simptomu izpausmes var būt aizdusa, neproduktīvs klepus un vispārējās veselības pasliktināšanās (nogurums, svara zudums un drudzis). Ja ir aizdomas, ka pacientam ir attīstījusies intersticiāla plaušu slimība, Cholib terapija ir jāpārtrauc.

#### Cukura diabēts

Daži pierādījumi liecina, ka statīnu grupas zāles paaugstina glikozes līmeni asinīs, un dažiem pacientiem ar augstu diabēta attīstības risku var radīt tādu hiperglikēmijas līmeni, kam jāpiemēro oficiāla cukura diabēta terapija. Tomēr šo risku atsver asinsvadu saslimšanas riska samazināšanās statīnu lietošanas gadījumā, tādēļ tas nav iemesls statīnu terapijas pārtraukšanai. Riskam pakļautiem pacientiem (glikozes līmenis tukšā dūšā 5,6–6,9 mmol/l, KMI >30 kg/m<sup>2</sup>, paaugstināts triglicerīdu līmenis, hipertensija) ir jāveic klīniska un bioķīmiska uzraudzība saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

#### Vēnu tromboemboliski notikumi

Pētījumā FIELD tika saņemti ziņojumi par statistiski nozīmīgiem plaušu embolijas gadījumiem (0,7% placebo grupā salīdzinājuma ar 1,1% grupā, kurā lietoja fenofibrātu; p=0,022) un par statistiski nenozīmīgu dziļo vēnu trombozes notikumu skaita pieaugumu (placebo grupā 1,0% (48 no 4900 pacientiem)) salīdzinājumā ar 1,4% grupā, kurā lietoja fenofibrātu (67 no 4895 pacientiem); p=0,074. Vēnu trombotiskā riska pieaugums, iespējams, ir saistīts ar homocisteīna līmeņa paaugstināšanos, kas ir trombozes riska faktors, un citiem nenoskaidrotiem

faktoriem. Šī faktora klīniskā nozīmība nav skaidra. Tāpēc, ārstējot pacientus, kuriem anamnēzē ir plaušu embolija, ir jāievēro piesardzība.

#### Palīgvielas

Tā kā zāles satur laktozi, tās nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Tā kā šīs zāles satur saharozi, tās nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, ar glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharāzes-izomaltāzes nepietiekamību.

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija vienā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi ar Cholib nav veikti.

#### Ar monoterapijām saistītas mijiedarbības

##### *CYP 3A4 inhibitori*

Simvastatīns ir citohroma P450 3A4 substrāts.

Dažādi mehānismi var izraisīt iespējamu mijiedarbību ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem. Zāles vai augu valsts produkti, kas inhibē noteiktus enzīmus (piemēram, CYP3A4) un/vai transportvielu (piemēram, OATP1B) izplatīšanās ceļus, var palielināt simvastatīna un simvastatīna skābes koncentrācijas līmeni plazmā un tādējādi palielināt miopātijas/rabdomiolīzes risku.

Spēcīgi citohroma P450 3A4 inhibitori palielina miopātijas un rabdomiolīzes risku, kas saistīts ar HMG-CoA reduktāzes inhibējošās aktivitātes koncentrācijas paaugstināšanos plazmā simvastatīna terapijas laikā. Šādi inhibitori ir itrakonazols, ketokonazols, posakonazols, eritromicīns, klaritromicīns, telitromicīns, HIV proteāzes inhibitori (piemēram, nefinavīrs), kobicistats un nefazodons.

Itrakonazola, ketokonazola, posakonazola, HIV proteāzes inhibitoru (piemēram, nefinavīra), kobicistata, eritromicīna, klaritromicīna, telitromicīna un nefazodona vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja ārstēšana ar itrakonazolu, ketokonazolu, posakonazolu, eritromicīnu, klaritromicīnu vai telitromicīnu ir nepieciešama, šo inhibitoru terapijas kursa laikā Cholib terapija ir jāatliek. Jāievēro piesardzība, ja Cholib ordinē vienlaikus kopā ar dažiem citiem, mazāk iedarbīgiem CYP 3A4 inhibitoriem: flukonazolu, verapamilu vai diltiazemu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Lai iegūtu plašāku informāciju par vienlaicīgu lietotu zāļu potenciālo mijiedarbību ar simvastatīnu un/vai enzīmu vai transportvielu potenciālajām izmaiņām un iespējamo devas un režīma pielāgošanu, iepazīstieties ar norādīto informāciju par visām vienlaicīgi lietotajām zālēm.

##### *Danazols*

Vienlaicīga danazola un simvastatīna lietošana palielina miopātijas un rabdomiolīzes risku. Pacienti, kuri lieto danazolu, simvastatīna deva nedrīkst pārsniegt 10 mg dienā. Tāpēc Cholib vienlaicīga lietošana ar danazolu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

##### *Ciklosporīns*

Vienlaicīga ciklosporīna un simvastatīna lietošana ievērojami palielina miopātijas un rabdomiolīzes risku. Lai gan darbības mehānisms nav pilnībā skaidrs, saistībā ar ciklosporīna lietošanu ir konstatēta simvastatīna skābes ekspozīcijas paaugstināšanos plazmā (AUC), kas, iespējams, daļēji ir saistīts ar CYP 3A4 un OATP-1B1 transportvielu inhibēšanu. Tā kā pacientiem, kas lieto ciklosporīnu, simvastatīna deva nedrīkst pārsniegt 10 mg dienā, vienlaicīga Cholib lietošana ar ciklosporīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Amiodarons, amlodipīns, diltiazems un verapamils

Vienlaicīga amiodarona, amlodipīna, diltiazema vai verapamila lietošana ar simvastatīnu 40 mg dienā ievērojami palielina miopātijas un rbdomiolīzes risku.

Klīniskajos pētījumos tika saņemti ziņojumi par miopātijas gadījumiem 6% pacientu, kas saņēma simvastatīnu 80 mg un amiodaronu salīdzinājumā ar 0,4% pacientu, kas saņēma tikai simvastatīnu 80 mg.

Vienlaicīga amlodipīna un simvastatīna lietošana izraisīja 1,6 reizes lielāku simvastatīna skābes ekspozīcijas paaugstināšanos.

Vienlaicīga diltiazema un simvastatīna lietošana izraisīja 2,7 reizes lielāku simvastatīna skābes ekspozīcijas paaugstināšanos, kas, iespējams, ir saistīts ar CYP 3A4 inhibēšanu.

Vienlaicīga verapamila un simvastatīna lietošana izraisīja 2,3 reizes lielāku simvastatīna skābes ekspozīcijas plazmā paaugstināšanos, kas, iespējams, ir daļēji saistīts ar CYP 3A4 inhibēšanu.

Tāpēc pacientiem, kuri lieto amiodaronu, amlodipīnu, diltiazemu vai verapamilu, Cholib deva nedrīkst pārsniegt 145 mg/20 mg dienā.

#### *Krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) inhibitori*

Zāļu, kas ir BCRP inhibitori, tostarp elbasvīru vai grazoprevīru saturošu zāļu, vienlaicīga lietošana var izraisīt simvastatīna koncentrācijas palielināšanos plazmā un palielināt miopātijas risku (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

#### *Citi statīni un fibrāti*

Gemfibrozils paaugstina simvastatīna skābes AUC 1,9 reizes, kas, iespējams, ir saistīts ar glikuronizācijas mehānisma inhibēšanu. Vienlaicīga gemfibrozila un simvastatīna lietošana ievērojami palielina miopātijas un rbdomiolīzes risku. Rbdomiolīzes risks ir paaugstināts arī pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem citus fibrātus un statīnus. Tāpēc Cholib vienlaicīga lietošana ar gemfibrozilu, citiem fibrātiem vai statīniem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### *Niacīns (nikotīnskābe)*

Miopātijas/rbdomiolīzes gadījumi ir saistīti ar vienlaicīgu statīnu un niacīna (nikotīnskābes) lietošanu lipīdu līmeni ietekmējošās devās ( $\geq 1$  g/dienā), zinot to, ka niacīna un statīna monoterapija var izraisīt miopātijas attīstību.

Ārstiem, kas nolemj izmantot kombinēto terapiju, lietojot Cholib un niacīna (nikotīnskābes) vai niacīnu saturošu zāļu lipīdu līmeni ietekmējošās devas ( $\geq 1$  g/dienā), rūpīgi jāizvērtē potenciālais ieguvums un risks un pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas muskuļu sāpju, jutīguma vai vājuma pazīmes vai simptomi, jo īpaši terapijas pirmajos mēnešos un gadījumos, kad tiek paaugstināta jebkuru zāļu deva.

#### *Fuzidīnskābe*

Vienlaicīga sistēmiskās fuzidīnskābes un statīnu lietošana var palielināt miopātijas un tostarp rbdomiolīzes risku. Šīs kombinācijas vienlaicīga lietošana var izraisīt abu vielu koncentrācijas palielināšanos plazmā. Šīs mijiedarbības mehānisms (vai tas ir farmakodinamisks vai farmakokinētisks, vai abi) pagaidām nav zināms. Ir ziņots par rbdomiolīzes gadījumiem (tostarp dažiem nāves gadījumiem) pacientiem, kuri saņem šo vielu kombināciju.

Ja fuzidīnskābes terapija ir nepieciešama, uz visu fuzidīnskābes terapijas laiku ir jāpārtrauc Cholib terapija (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

#### *Greipfrūtu sula*

Greipfrūtu sula inhibē CYP 3A4. Vienlaicīga liela daudzuma greipfrūtu sulas (vairāk nekā 1 litrs dienā) un simvastatīna lietošana izraisīja simvastatīna skābes ekspozīcijas plazmā paaugstināšanos 7 reizes. Greipfrūtu sulas 240 ml no rīta un simvastatīna lietošana vakarā arī

izraisīja simvastatīna skābes ekspozīcijas plazmā paaugstināšanos 1,9 reizes. Tāpēc Cholib terapijas laikā no greipfrūtu sulas ir ieteicams atteikties.

#### *Kolhicīns*

Ir saņemti ziņojumi par miopātijas un rbdomiolīzes gadījumiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuri vienlaicīgi lietojuši kolhicīnu un simvastatīnu. Tāpēc pacientiem, kuri lieto kolhicīnu un Cholib, ir ieteicams nodrošināt klīnisku uzraudzību.

#### *K vitamīna antagonisti*

Fenofibrāts un simvastatīns pastiprina K vitamīna antagonistu iedarbību, kas var paaugstināt asiņošanas risku. Terapijas sākumā ir ieteicams par aptuveni vienu trešdaļu samazināt šo perorālo antikoagulantu devu un pēc tam, ja nepieciešams, to pakāpeniski koriģēt saskaņā ar INR (International Normalised Ratio — Starptautiskais standartizētais koeficients) kontroli. INR ir jānosaka pirms Cholib terapijas uzsākšanas un pietiekami bieži terapijas laikā, lai nepieļautu nozīmīgas INR izmaiņas. Tiklīdz ir reģistrēti stabili INR rādītāji, to kontroli var veikt intervālos, kas ir ieteikti pacientiem, kuri lieto šādus perorālos antikoagulantus. Ja Cholib deva tiek mainīta vai lietošana tiek pārtraukta, jāatkārto iepriekš minētā kontroles procedūra. Cholib terapija netiek saistīta ar asiņošanas gadījumiem tiem pacientiem, kuri nelieto antikoagulantus.

#### *Glitazoni*

Ir saņemti ziņojumi par atsevišķiem atgriezeniskas paradoksālas ABL-H līmeņa samazināšanās gadījumiem vienlaicīgas fenofibrāta un glitazonu lietošanas laikā. Tāpēc ir ieteicams kontrolēt ABL – H līmeņa rādītājus, ja Cholib tiek ordinēts vienlaicīgi ar glitazonu, un pārtraukt terapiju, ja ABL-H līmenis ir pārāk zems.

#### *Rifampicīns*

Tā kā rifampicīns ir spēcīgs CYP 3A4 inducētājs, kas mijiedarbojas ar simvastatīna metabolismu, ilgstošas rifampicīna terapijas gadījumā (piemēram, tuberkulozes ārstēšanai) pacientiem var zust simvastatīna iedarbība. Veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīga rifampicīna lietošana izraisīja simvastatīna skābes ekspozīcijas plazmā samazināšanos par 93%.

#### Ietekme uz citu zāļu farmakokinētiskajām īpašībām

Fenofibrāts un simvastatīns nav CYP 3A4 inhibitori vai inducētāji. Tāpēc nav gaidāms, ka Cholib lietošana ietekmētu ar CYP 3A4 metabolizēto vielu koncentrāciju plazmā.

Fenofibrāts un simvastatīns nav CYP 2D6, CYP 2E1 vai CYP 1A2 inhibitori. Fenofibrāts ir vājš vai vidēji spēcīgs CYP 2C9 inhibitors un vājš CYP 2C19 un CYP 2A6 inhibitors.

Pacienti, kuri vienlaicīgi lieto Cholib un ar CYP 2C19, CYP 2A6 vai jo īpaši CYP 2C9 metabolizētas zāles ar šauru terapeitisko indeksu, ir rūpīgi jānovēro, un, ja nepieciešams, ir ieteicams koriģēt šo zāļu devas.

#### Simvastatīna un fenofibrāta mijiedarbība

Divos nelielos pētījumos (n=12) un vienā lielākā pētījumā (n= 85) ar veseliem cilvēkiem tika pētīta fenofibrāta atkārtotas lietošanas ietekme uz vienas vai vairāku simvastatīna devu farmakokinētiku.

Vienā pētījumā simvastatīna skābes (SVA) – galvenā aktīvā simvastatīna metabolīta – AUC tika samazināts par 42% (90% TI 24%-56%), kombinējot vienu 40 mg simvastatīna devu ar atkārtotu fenofibrāta 160 mg devu. Otrajā pētījumā [Bergman et al, 2004], atkārtoti vienlaicīgi lietojot simvastatīna 80 mg devu un fenofibrāta 160 mg devu, SVA AUC samazinājās par 36% (90% TI 30%-42%). Lielākā pētījumā tika konstatēta SVA AUC samazināšanās par 21% (90% TI 14%-27%) pēc atkārtotas vienlaicīgas simvastatīna 40 mg devas un fenofibrāta 145 mg devas lietošanas vakarā. Šis rādītums būtiski neatšķiras no SVA AUC samazināšanās par 29% (90% TI 22%-35%), kas tika konstatēta, kad vienlaicīga lietošana tika veikta ar 12 stundu intervālu: simvastatīna 40 mg deva vakarā un fenofibrāta 145 mg deva no rīta.

Netika pētīts, vai fenofibrātam ir ietekme uz citiem simvastatīna aktīvajiem metabolītiem.

Precīzs mijiedarbības mehānisms nav zināms, Pieejamajos klīniskajos datos ietekme uz ZBL–H līmeņa pazemināšanos netika uzskatīta par būtiski atšķirīgu salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju, kad ZBL-H līmenis tiek kontrolēts terapijas uzsākšanas laikā.

Simvastatīna 40 vai 80 mg devas (lielākā reģistrētā deva) atkārtota lietošana neietekmēja pastāvīgo fenobrīnskābes koncentrāciju plazmā.

Vielu, kurām raksturīga mijiedarbība, ordinēšanas ieteikumi ir apkopoti tabulā tālāk (skatiet arī 4.2 un 4.3. apakšpunktus).

<b>Vielas, kurām raksturīga mijiedarbība</b>	<b>Ordinēšanas ieteikumi</b>
Spēcīgi CYP 3A4 inhibitori: Itrakonazols Ketokonazols Flukonazols Posakonazols Eritromicīns Klaritromicīns Telitromicīns HIV proteāzes inhibitori (piem., nelfinavīrs) Nefazodons Kobicistats	Ordinēšana kopā ar Cholib kontraindicēta
Danazols Ciklosporīns	Ordinēšana kopā ar Cholib kontraindicēta
Gemfibrozils, citi statīni un fibrāti	Ordinēšana kopā ar Cholib kontraindicēta
Amiodarons Verapamils Diltiazems Amlodipīns	Ordinēšana kopā ar Cholib 145 mg/40 mg kontraindicēta
Elbasvīrs Grazoprevīrs	Ordinēšana kopā ar Cholib 145 mg/40 mg kontraindicēta
Glecaprevīrs Pibrentasvīrs	Ordinēšana kopā ar Cholib kontraindicēta
Niacīns (nikotīnskābe) $\geq 1$ g/dienā	Nav ieteicams ordinēt kopā ar Cholib, ja vien klīniskais ieguvums neatsver risku. Pacienti ir jānovēro, vai nerodas pazīmes un simptomi, kas liecina par muskuļu sāpēm, jutīgumu un vājumu.
Fuzidīnskābe	Pacienti rūpīgi jāuzrauga. Var apsvērt Cholib terapijas pagaidu atlikšanu.
Greipfrūtu sula	Nav ieteicams lietot reizē ar Cholib
K vitamīna antagonisti	Pielāgot šo perorālo antikoagulantu devu saskaņā ar INR kontroli
Glitazoni	Jākontrolē ABL-H līmenis, un, ja tas ir pārāk zems, viena no terapijām (glitazona vai Cholib) jāpārtrauc

#### **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

##### *Cholib*

Tā kā simvastatīns grūtniecības laikā ir kontraindicēts (skatīt turpmāk), Cholib grūtniecības laikā ir kontraindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### *Fenofibrāts*

Nav atbilstošu datu par fenofibrāta lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem tika konstatēta toksiska iedarbība uz augli mātītes toksiskuma robežās (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Tāpēc fenofibrātu grūtniecības laikā var lietot tikai pēc rūpīgas ieguvumu un risku izvērtēšanas.

### *Simvastatīns*

Simvastatīns grūtniecības laikā ir kontrindicēts. Tā nekaitīgums grūtniecēm nav noteikts. Mātes ārstēšana ar simvastatīnu var samazināt augļa mevalonāta līmeni, kas ir holesterīna biosintēzes prekursors. Tāpēc simvastatīnu nedrīkst lietot grūtnieces, sievietes, kas plāno grūtniecību vai kurām ir aizdomas par grūtniecību. Simvastatīna terapija ir jāatliek uz visu grūtniecības laiku vai līdz brīdim, kad ir zināms, ka sievietei nav iestājusies grūtniecība.

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai fenofibrāts, simvastatīns un/vai to metabolīti izdalās cilvēka pienā. Tāpēc Cholib ir kontrindicēts krūts barošanas laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda atgriezenisku ietekmi uz auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Klīniski dati par Cholib lietošanas ietekmi uz auglību nav pieejami.

## **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Fenofibrāts neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par retiem simvastatīna izraisītiem reiboņa gadījumiem. Šī blakusparādība ir jāņem vērā, Cholib terapijas laikā vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

## **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

### Drošuma profila kopsavilkums

Cholib terapijas laikā visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, augšējo elpceļu infekcija, palielināts trombocītu skaits, gastroenterīts un paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis.

### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Četros dublutmāskētos 24 nedēļu ilgos klīniskajos pētījumos 1237 pacientu ārstēšanai vienlaicīgi lietoja fenofibrātu un simvastatīnu. Šo četru pētījumu apkopotā analīze uzrādīja, ka blakusparādību dēļ ārstēšanu pēc terapijas ar fenofibrātu un simvastatīnu, lietojot 145 mg/20 mg dienā, pēc 12 nedēļām pārtrauca 5,0% (51 no 1012) pacientu un pēc terapijas ar fenofibrātu un simvastatīnu, lietojot 145 mg/40 mg dienā, pēc 12 nedēļām pārtrauca 1,8% (4 no 225) pacientu.

Tālāk pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma ir minētas ar ārstēšanu saistītās blakusparādības, par kurām ziņoja pacienti, kas vienlaicīgi saņēma fenofibrātu un simvastatīnu.

Ar Cholib lietošanu saistītās blakusparādības atbilst tām, kas ir zināmas par abām aktīvajām vielām: fenofibrātu un simvastatīnu.

Blakusparādības sakārtotas pēc šādiem sastopamības biežuma rādītājiem: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Pēc fenofibrāta un simvastatīna (Cholib) vienlaicīgas lietošanas novērotās blakusparādības

Orgānu sistēmas klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežums
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	Augšējo elpceļu infekcija, gastroenterīts	bieži
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	Palielināts trombocītu skaits	bieži
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	bieži
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	Dermatīts un ekzēma	retāk
<b>Izmeklējumi</b>	Palielināts kreatinīna līmenis asinīs (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu)	ļoti bieži

#### Minēto nevēlamo blakusparādību apraksts

Palielināts kreatinīna līmenis asinīs: 10% pacientu fenofibrāta un simvastatīna vienlaicīga lietošana paaugstināja kreatinīna līmeni no sākumstadijas rādītāja vairāk nekā par 30 μmol/l salīdzinājumā ar 4,4% pacientu, kuri saņēma statīnu monoterapiju. Pētījumos 0,3% pacientu, kuri saņēma vienlaicīgu terapiju, tika novērota klīniski nozīmīga kreatinīna līmeņa paaugstināšanās līdz  $\geq 200$  μmol/l rādītājam.

#### Papildinformācija par atsevišķām fiksētās devas kombinācijas aktīvajām vielām

Tālāk ir minētas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novērotās papildu blakusparādības, kas saistītas ar simvastatīnu un fenofibrātu saturošajām zālēm un kuras, iespējams, var rasties Cholib lietošanas laikā. Sastopamības biežums ir pamatots ar informāciju simvastatīna un fenofibrāta zāļu aprakstā, kas ir pieejams ES.

Orgānu sistēmas klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības (fenofibrāts)	Nevēlamās blakusparādības (simvastatīns)	Biežums
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	Pazemināts hemoglobīna līmenis Pazemināts balto asinsķermenīšu skaits		reti
		Anēmija	reti
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	Paaugstinātas jutības reakcijas		reti
		anafilakse	ļoti reti
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>		Cukura diabēts****	nav zināms
<b>Psihiskie traucējumi</b>		Bezmiegs	ļoti reti
		Miega traucējumi, tostarp nakts murgi, depresija	nav zināms
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	Galvassāpes		retāk
		Parestēzija, reibonis, perifēra neiropātija	reti
		Atmiņas traucējumi/zudums	reti
<b>Acu bojājumi</b>		Neskaidra redze, redzes pasliktināšanās	reti
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	Tromboembolija (plaušu embolija, dziļo vēnu tromboze)*		retāk
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>		Intersticiāla plaušu slimība	nav zināms
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	Kuņģa-zarnu trakta traucējumu pazīmes un simptomi (sāpes vēderā, nelabums, vemšana, caureja, flatulence) Pankreatīts*		bieži
			retāk
		Aizcietējums, dispepsija	reti

<b>Orgānu sistēmas klasifikācija</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības (fenofibrāts)</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības (simvastatīns)</b>	<b>Biežums</b>
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	Paaugstināts transmināžu līmenis		bieži
	Žultsakmeņi		retāk
	Žultsakmeņu izraisītas komplikācijas (piemēram, holecistīts, holangīts, žultsceļu izraisītas kolikas)		nav zināms
		Paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis	reti
		Hepatīts/dzelte Aknu mazspēja	ļoti reti
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	Smagas ādas reakcijas (piemēram, multiformā eritēma, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze u.c.)		nav zināms
	Paaugstinātas ādas jutīguma reakcijas (piemēram, izsitumi, nieze, nātrene)		retāk
	Alopēcija		reti
	Fotosensitivitātes reakcijas		reti
		Paaugstinātas jutības sindroms ***	reti
		Zāļu izraisīti lihenoidi izsitumi	ļoti reti
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	Muskuļu bojājumi (piemēram, mialģija, miozīts, muskuļu krampji un vājums)		retāk
	Rabdomiolīze ar nieru mazspēju vai bez tās (skatīt 4.4. apakšpunktu)		reti
		Miopātija** Imūnmediēta nekrotizējoša miopātija (skatīt 4.4. apakšpunktu) Tendinopātija	reti  nav zināms
		Muskuļu plīsums	ļoti reti
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>	Seksuālā disfunkcija		retāk
		Erektīlā disfunkcija	nav zināms
		Ginekomastija	ļoti reti
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā</b>		Astēnija	reti

Orgānu sistēmas klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības (fenofibrāts)	Nevēlamās blakusparādības (simvastatīns)	Biežums
Izmeklējumi	Paaugstināts homocisteīna līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu)*****		ļoti bieži
	Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs		reti
		Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	reti
		Paaugstināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs	reti
		Paaugstināts glikozilētā hemoglobīna līmenis	nav zināms
		Paaugstināts glikozes līmenis asinīs	nav zināms

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Pankreatīts*

\* Randomizētā ar placebo kontrolētā pētījumā FIELD, kurā piedalījās 9795 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, tika novērots statistiski nozīmīgs pankreatīta gadījumu skaita pieaugums pacientiem, kuri saņēma placebo (0,8% salīdzinājumā ar 0,5%;  $p = 0,031$ ).

##### *Tromboembolija*

\* FIELD pētījumā tika ziņots par statistiski nozīmīgu plaušu embolijas gadījumu skaita pieaugumu (0,7% (32 no 4900 pacientiem) grupā, kas lietoja placebo, salīdzinājumā ar 1,1% (53 no 4895 pacientiem) grupā, kas lietoja fenofibrātu;  $p = 0,022$ ) un statistiski nenozīmīgu dziļo vēnu trombozes gadījumu skaita pieaugumu (placebo grupā: 1,0% (48 no 4900 pacientiem) salīdzinājumā ar grupu, kas lietoja fenofibrātu, 1,4% (67 no 4895 pacientiem);  $p = 0,074$ ).

##### *Miopātija*

\*\* Klīniskajos pētījumos miopātija visbiežāk tika novērota pacientiem, kas tika ārstēti ar simvastatīnu 80 mg/dienā, salīdzinājumā ar pacientiem, kas tika ārstēti ar simvastatīnu 20 mg/dienā (attiecīgi 1,0% salīdzinājumā ar 0,02%).

##### *Paaugstinātas jutības sindroms*

\*\*\* Ir saņemti ziņojumi par acīmredzama paaugstinātas jutības sindroma retiem gadījumiem ar dažām no šādām pazīmēm: tūska, vilkēdei līdzīgs sindroms, reimatiskā polimialģija, dermatomiozīts, vaskulīts, trombocitopēnija, eozinofīlija, paaugstināts eritrocītu sedimentācijas ātrums (EAR), artrīts un artralģija, nātrene, fotosensitivitāte, drudzis, pietvīkums, elpas trūkums un nespēks.

##### *Cukura diabēts*

\*\*\*\* Cukura diabēts: pacientiem riska grupā (glikozes līmenis tukšā dūšā 5,6–6,9 mmol/l,  $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ , paaugstināts triglicerīdu līmenis, hipertensija) ir jāveic gan klīniska, gan bioķīmiska uzraudzība saskaņā ar vietējām vadlīnijām.

##### *Paaugstināts homocisteīna līmenis asinīs*

\*\*\*\*\* Pētījumā FIELD pacientiem, kas tika ārstēti ar fenofibrātu, homocisteīna līmenis asinīs vidēji paaugstinājās par 6,5  $\mu\text{mol/l}$  un pēc fenofibrātu terapijas pārtraukšanas atgriezās normas robežās.

##### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaklinformāciju.

## 4.9 Pārdozēšana

### *Cholib*

Specifisks antidots nav zināms. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, ir jānozīmē simptomātiskas ārstēšanas un atbilstošas atbalstterapijas pasākumi.

### *Fenofibrāts*

Ir saņemti ziņojumi tikai par atsevišķiem fenofibrāta pārdozēšanas gadījumiem. Vairumā gadījumu nav saņemti ziņojumi par simptomiem, kas saistīti ar pārdozēšanu. Fenofibrātu nevar izvadīt ar hemodialīzi.

### *Simvastatīns*

Ir saņemti ziņojumi par dažiem simvastatīna pārdozēšanas gadījumiem, kuros maksimālā lietotā deva ir bijusi 3,6 g. Visi pacienti atveseļojās bez sekām. Pārdozēšanas gadījumā nav īpašas ārstēšanas. Šādā gadījumā ir jānozīmē simptomātiskas ārstēšanas un atbilstošas atbalstterapijas pasākumi.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Lipīdu līmeni ietekmējošas vielas, HMG-CoA reduktāzes inhibitori kombinācijā ar citām lipīdu līmeni ietekmējošām vielām, ATĶ kods: C10BA04

#### Darbības mehānisms

##### *Fenofibrāts*

Fenofibrāts ir fibrīnskābes derivāts, kura cilvēkiem novērotā lipīdu līmeni ietekmējošā iedarbība izpaužas kā peroksisomu proliferāciju aktivizējošā gamma receptora (PPAR $\alpha$ ) aktivizēšana.

Aktivizējot PPAR $\alpha$ , fenofibrāts aktivizē lipoproteīdu lipāzes sintēzi un samazina CIII apoproteīna sintēzi. PPAR $\alpha$  aktivizēšana saistās arī ar AI un AII apoproteīna sintēzes palielināšanos.

##### *Simvastatīns*

Simvastatīns, kas ir neaktīvs laktons, hidrolizējas aknās par attiecīgu aktīvu bēta-hidroksiskābes formu, kurai ir spēcīga iedarbība HMG-CoA reduktāzes (3 hidroksi - 3 metilglutaril CoA reduktāze) inhibēšanā. Šis enzīms katalizē HMG-CoA pārveidošanos par mevalonātu (holesterīna biosintēzes agrīns un ātrumu ierobežojošs faktors).

##### *Cholib*

Cholib sastāvā ir fenofibrāts un simvastatīns, kuru darbības mehānismi atšķiras no iepriekš aprakstītā.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

##### *Fenofibrāts*

Pētījumos, kuros tiek novērota fenofibrāta ietekme uz lipoproteīnu frakcijām, tiek novērots ZBL un  $\downarrow$ ZBL holesterīna ( $\downarrow$ ZBL-H) līmeņu samazinājums. ABL-H līmenis bieži tiek palielināts. ZBL un  $\downarrow$ ZBL triglicerīdu līmenis tiek samazināts. Kopējā iedarbība ir zema un ļoti zema blīvuma lipoproteīnu un augsta blīvuma lipoproteīnu attiecības samazinājums.

Fenofibrātam ir arī urīkozūriskā iedarbība, kas izraisa urīnskābes līmeņa samazinājumu par aptuveni 25%.

##### *Simvastatīns*

Ir pierādīts, ka simvastatīna lietošana samazina normāla un paaugstināta ZBL-H koncentrāciju asinīs. ZBL-H veidojas no ļoti zema blīvuma proteīna ( $\downarrow$ ZBL) un tiek katabolizēts galvenokārt ar augstas afinitātes ZBL receptoru. Simvastatīna ZBL-H līmeni pazeminošā darbības mehānisma efektivitāte,

iespējams, ir saistīta ar L<sub>1</sub>ZBL-H koncentrācijas asinīs samazināšanos (L<sub>1</sub>ZBL-H) un ZBL receptora inducēšanu, kas izraisa ZBL-H izdalīšanās samazināšanos un paaugstinātu ZBL-H katabolismu. Ārstēšanas ar simvastatīnu laikā ievērojami samazinās arī B apoliproteīna līmenis. Papildus simvastatīns mēreni paaugstina ABL-H līmeni asinīs un samazina TG līmeni plazmā. Šīs izmaiņas izraisīja KH līmeņa attiecības pret ABL-H līmeni un ZBL-H līmeņa attiecības pret ABL-H līmeni samazināšanos.

#### *Cholib*

Simvastatīna un fenofibrāta attiecīgie efekti ir savstarpēji papildinoši.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

#### *Cholib*

Klīniskās programmas ietvaros tika organizēti četri pivotāli klīniski pētījumi. Kopumā 7583 pacienti ar jaukta tipa dislipidēmiju iesaistījās 6 nedēļu sagatavošanās periodā, kas bija saistīts ar statīnu lietošanu. No tām 2474 pacienti randomizēja 24 nedēļu ārstēšanai, 1237 pacienti vienlaicīgi saņēma fenofibrātu un simvastatīnu un 1230 pacienti – statīna monoterapiju. Visas devas tika lietotas vakarā.

Lietotā statīna veids un devas:

Pētījums	6 nedēļu sagatavošanās statīnu lietošanai	0.–12. nedēļa		12.–24. nedēļa	
		Statīna monoterapija	Fenofibrāta un simvastatīna kombinētā terapija	Statīna monoterapija	Fenofibrāta un simvastatīna kombinētā terapija
<b>0501</b>	simvastatīns 20 mg	simvastatīns 40 mg	simvastatīns 20 mg	simvastatīns 40 mg	simvastatīns 40 mg
<b>0502</b>	simvastatīns 40 mg	simvastatīns 40 mg	simvastatīns 40 mg	simvastatīns 40 mg	simvastatīns 40 mg
<b>0503</b>	atorvastatīns 10 mg	atorvastatīns 10 mg	atorvastatīns 20 mg	simvastatīns 20 mg	simvastatīns 40 mg
<b>0504</b>	pravastatīns 40 mg	pravastatīns 40 mg	pravastatīns 20 mg	simvastatīns 40 mg	simvastatīns 40 mg

#### *Cholib 145/40*

Pētījumā 0502 24 nedēļu ilgā dubultmaskētā periodā tika novērtēta fenofibrāta un simvastatīna kombinācijas nemainīga deva un statīnu salīdzināmais līdzeklis. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija: vai 12 nedēļu laikā fenofibrāta 145 mg un simvastatīna 40 mg kombinācija būs pārāka par simvastatīnu 40 mg TG un ZBL-H līmeņa pazemināšanas un ABL-H līmeņa paaugstināšanas ziņā.

12 nedēļu periodā un 24 nedēļu periodā fenofibrāta 145 mg un simvastatīna 40 mg kombinācija (F145/S40) izrādījās pārāka par simvastatīnu 40 mg (S40) TG līmeņa pazemināšanas un ABL-H līmeņa paaugstināšanas ziņā.

F145/S40 kombinācija izrādījās pārāka par S40 ZBL-H līmeņa pazemināšanas ziņā tikai 24 nedēļu periodā: 12 nedēļu periodā šis papildu pazeminājuma līmenis nebija nenozīmīgs (1,2%), savukārt 24 nedēļu periodā tas bija statistiski nozīmīgs (7,2%).

TG, ZBL H un ABL H procentuālās izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 12 un 24 nedēļu periodam				
Pacienta pilnas analīzes paraugs				
Lipīdu parametrs (mmol/l)	Feno 145+Simva 40 (N=221)	Simva 40 (N=219)	Terapijas salīdzinājums*	P vērtība
Pēc 12 nedēļām	Vidējā izmaiņu vērtība (SN), %			
<b>TG</b>	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
<b>ZBL-H</b>	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539

<b>ABL-H</b>	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
<b>Pēc 24 nedēļām</b>	<b>Vidējā izmaiņu vērtība (SN), %</b>			
<b>TG</b>	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
<b>ZBL-H</b>	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
<b>ABL-H</b>	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

\* Terapijas salīdzinājumu veido Fenol 145 + Simva 40 un Simva 40 mazākās kvadrātsaknes vidējo vērtību starpība, kā arī atbilstošais TI 95%.

Bioloģisko intereses parametru rezultāti 24 nedēļu laikā ir redzami tālāk esošajā tabulā. Tika konstatēts statistiski nozīmīgs F145/S40 pārākums visu parametru ziņā, izņemot ApoA1 līmeņa paaugstināšanos.

<b>ANCOVA (kovariācijas analīze) procentuālajām izmaiņām TS, ar ABL H nesaistītajam rādītājam, Apo AI, Apo B, Apo B/Apo AI un fibrinogēnam no sākumstāvokļa līdz 24 nedēļām – pacienta pilnas analīzes paraugs</b>					
<b>Parameters</b>	<b>Terapijas grupa</b>	<b>N</b>	<b>Vidējā vērtība (SN)</b>	<b>Terapijas salīdzinājums*</b>	<b>P vērtība</b>
<b>KH(mmol/l)</b>	Fenol 145 +	213	-4,95 (18,59)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
	Simva 40 Simva 40	203	1,69 (20,45)		
<b>Ne- ABL-H (mmol/l)</b>	Fenol 145 +	213	-7,62 (23,94)	-10,33 (-14,94; -5,72)	<0,001
	Simva 40 Simva 40	203	2,52 (26,42)		
<b>Apo AI (g/l)</b>	Fenol 145 +	204	5,79 (15,96)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084
	Simva 40 Simva 40	194	4,02 (13,37)		
<b>Apo B (g/l)</b>	Fenol 145 +	204	-2,95 (21,88)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
	Simva 40 Simva 40	194	6,04 (26,29)		
<b>Apo B/Apo AI</b>	Fenol 145 +	204	-4,93 (41,66)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
	Simva 40 Simva 40	194	3,08 (26,85)		
<b>Fibrinogen* (g/l)</b>	Fenol 145 +	202	-29 (0,04)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001
	Simva 40 Simva 40	192	0,01 (0,05)		

\* Terapijas salīdzinājumu veido Fenol 145 + Simva 40 un Simva 40 mazākās kvadrātsaknes vidējo vērtību starpība, kā arī atbilstošais TI 95%. LS (mazākās kvadrātsaknes vidējā vērtība); SN (standartnovirze)

#### *Cholib 145/20*

Pētījumā 0501 24 nedēļas ilgā dubultmaskētā periodā tika novērtētas divas atšķirīgas fenofibrāta un simvastatīna kombinācijas devas ar simvastatīnu 40 mg. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija: vai 12 nedēļu laikā fenofibrāta 145 mg un simvastatīna 20 mg kombinācija būs pārāka par simvastatīnu 40 mg TG līmeņa pazemināšanas un ABL-H līmeņa paaugstināšanas un ne sliktāka ZBL-H līmeņa pazemināšanas ziņā.

Vidējās procentuālās izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 12 nedēļu periodam Pacienta pilnas analīzes paraugs				
Parameters	Feno 145+Simva 20 (N=493) Vidējā vērtība (SN)	Simva 40 (N=505) Vidējā vērtība (SN)	Terapijas salīdzinājums*	P vērtība
KH(mmol/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
ZBL-H (mmol/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	NA
ABL-H (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
KH (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Ne- ABL-H (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
Fibrinogen (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

\*Terapijas salīdzinājumu veido Feno 145 + Simva 20 un Simva 40 mazākās kvadrātsaknes vidējo vērtību starpība, kā arī atbilstošais 95% ticamības intervāls

Pēc pirmajām 12 terapijas nedēļām fenofibrāta 145 mg un simvastatīna 20 mg kombinācija izrādījās pārāka par simvastatīnu 40 mg TG līmeņa pazemināšanas un ABL-H līmeņa paaugstināšanas ziņā, taču šīs kombinācija nebija pārāka ZBL-H līmeņa pazemināšanas ziņā. Fenofibrāta 145 mg un simvastatīna 20 mg kombinācijai bija statistiski nozīmīgs pārākums pār simvastatīnu 40 mg apoA1 līmeņa paaugstināšanas un fibrinogēna līmeņa pazemināšanas jomā.

#### Apstiprinošais pētījums

*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)* (Sirds un asinsvadu riska kontroles mehānisms pacientiem ar cukura diabētu) bija randomizēts, ar placebo kontrolēts pētījums lipīdu izmaiņu novērtēšanai, kurā piedalījās 5518 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, kas papildus simvastatīna terapijai tika ārstēti ar fenofibrātu. Fenofibrāta un simvastatīna terapija neuzrādīja nozīmīgas atšķirības salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju miokarda infarkta un insulta bez letāla iznākuma un kardiovaskulāras nāves primārā kombinētā iznākuma gadījumu skaita ziņā (riska attiecība (RK) 0,92; 95% TI 0,79-1,08,  $p = 0,32$ ; absolūtā riska mazināšanās: 0,74%). Iepriekš noteiktā apakšgrupā, kurā bija pacienti ar dislipidēmiju un ar zemāko noteikto ABL-H koncentrācijas tercili ( $\leq 34$  mg/dl vai 0,88 mmol/l) un augstāko TG koncentrācijas tercili ( $\geq 204$  mg/dl vai 2,3 mmol/l) sākumstāvoklī, fenofibrāta un simvastatīna terapija demonstrēja relatīvu samazināšanos par 31% salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju primārā kombinētā iznākuma gadījumu skaita ziņā (riska attiecība (RK) 0,69; 95% TI 0,49-0,97,  $p = 0,03$ ; absolūtā riska mazināšanās: 4,95%). Cita iepriekš noteiktas apakšgrupas analīze konstatēja statistiski nozīmīgu ar dzimumu saistītas ārstēšanas mijiedarbību ( $p = 0,01$ ), kas norādīja iespējamo kombinētās terapijas efektivitāti vīriešiem ( $p = 0,037$ ), bet potenciāli augstāku primārā iznākuma risku ar kombinēto terapiju ārstētām sievietēm salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju ( $p = 0,069$ ). Tas netika novērots iepriekš minētajā pacientu ar dislipidēmiju apakšgrupā, bet nebija skaidru pierādījumu par efektivitāti ar fenofibrātu un simvastatīnu ārstētām sievietēm ar dislipidēmiju, tāpēc nevar izslēgt iespējamu kaitīgu ietekmi šajā apakšgrupā.

#### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Cholib visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar kombinētu dislipidēmiju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Tika konstatēts, ka fenofibrāta skābes, simvastatīna un simvastatīna skābes vidējās attiecības un 90% TI salīdzinājumam ar AUC, AUC(0-t) un  $C_{max}$  klīniskās programmas laikā fiksētās kombinētās Cholib devas 145 mg/40 mg tabletes lietošana ir vienlaicīgas atsevišķu fenofibrāta 145 mg un simvastatīna 40 mg tablešu lietošanai un ir 80–125% bioekvivalences intervālā.

### Uzsūkšanās

Fenofibrāta maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) tiek novērota 2–4 stundas pēc iekšķīgas zāļu lietošanas. Plazmas koncentrācija, terapiju turpinot, nemainās nevienam no pacientiem.

Fenofibrāts nešķīst ūdenī un, lai atvieglotu tā uzsūkšanos, tas ir jālieto kopā ar pārtiku. Mikronizēta fenofibrāta un NanoCrystal® tehnoloģijas izmantošana fenofibrāta 145 mg tabletē, uzlabot tā uzsūkšanos.

Pretēji iepriekš minētajām fenofibrāta devām šīs saturošās devas maksimālā koncentrācija un vispārējā ekspozīcija nav atkarīga no lietotā uztura. Pētījumā par pārtikas ietekmi, kas iekļāva veseliem pētāmajiem vīriešiem un sievietēm jauna sastāva šīs formas lietošanu tukšā dūšā un maltītes ar augstu tauku saturu laikā, tika konstatēts, ka uztura uzņemšana neietekmēja fenofibrīnskābes ekspozīciju ( $AUC$  un  $C_{max}$ ). Tāpēc Cholib lietošana nav saistīta ar ēdienreizēm.

Kinētikas pētījumos ir pierādīts, ka pēc vienas devas lietošanas un ilgstošas terapijas zāles neuzkrājas.

Simvastatīns ir neaktīvs laktons, kas viegli hidrolizējas in vivo par attiecīgu aktīvās bēta-hidroksiskābes formu, spēcīgu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru. Hidrolīze pārsvarā notiek aknās, un cilvēka plazmā tā notiek ļoti lēni.

Simvastatīns labi uzsūcas un tiek pakļauts plašai pirmā loka ekstrakcijai aknās. Ekstrakcijai ir atkarīga no asins plūsmas aknās. Aknas ir galvenā aktīvās formas darbības zona. Tika konstatēts, ka bēta-hidroksiskābes pieejamība sistēmiskajā asinsritē pēc simvastatīna iekšķīgas devas lietošanas bija mazāka par devas 5%. Aktīvo inhibitoru maksimālā koncentrācija plazmā tiek novērota 1–2 stundas pēc simvastatīna lietošanas. Vienlaicīga uztura uzņemšana uzsūkšanos neietekmē.

Simvastatīna vienas un vairāku devu farmakokinētiskās īpašības demonstrēja, ka pēc vairāku devu lietošanas nenotiek zāļu uzkrāšanās.

### Izklīde

Fenofibrīnskābe spēcīgi saistās ar plazmas albumīnu (vairāk nekā 99%).

Simvastatīns un tā aktīvais metabolīts saistās ar proteīnu par >95%.

### Biotransformācija un eliminācija

Pēc iekšķīgas lietošanas fenofibrāts esterāzes ceļā tiek strauji hidrolizēts par aktīva metabolīta fenofibrīnskābi. Plazmā nav nosakāms neizmainīts fenofibrāts. Fenofibrāts nav CYP 3A4 substrāts. Nav iesaistīts aknu mikrosomālais metabolisms.

Zāles tiek izvadītas galvenokārt ar urīnu. Praktiski visa zāļu deva tiek izvadīta 6 dienās. Fenofibrāts pārsvarā tiek izvadīts fenofibrīnskābes un tā glikuronīda konjugāta veidā. Gados vecākiem pacientiem fenofibrīnskābes šķietamais plazmas klīrenss netiek izmainīts.

Kinētikas pētījumos pēc vienas devas lietošanas un ilgstošas terapijas tika konstatēts, ka zāles neuzkrājas. Fenofibrīnskābe netiek izvadīta ar hemodialīzi.

Vidējais plazmas eliminācijas pusperiods: fenofibrīnskābes plazmas eliminācijas pusperiods ir aptuveni 20 stundas.

Simvastatīns ir CYP 3A4 un BCRP efluksa transportvielas substrāts. OATP1B1 transportviela ātri nogādā simvastatīnu hepatocītos. Cilvēka plazmā esošie galvenie simvastatīna metabolīti ir bēta-hidroksiskābe un vēl četri aktīvie metabolīti. Pēc radioaktīvas simvastatīna devas iekšķīgas lietošanas cilvēkiem 13% radioaktivitātes tiek izvadīta ar urīnu un 60% ar fēcēm 96 stundu laikā. Fēcēs konstatētā zāļu deva atbilst absorbētajai preparāta devai, kas izdalās ar žulti, kā arī neabsorbētajai preparāta devai. Pēc bēta-hidroksiskābes metabolīta intravenozas injekcijas tā eliminācijas pusperiods ir vidēji 1,9 stundas. Tikai vidēji 0,3% no intravenozi ievadītās devas tiek izvadīta ar urīnu inhibitoru veidā.

Divos nelielos pētījumos (n=12) un vienā lielākā pētījumā (n= 85) ar veseliem cilvēkiem tika pētīta fenofibrāta atkārtotas lietošanas ietekme uz vienas vai vairāku simvastatīna devu farmakokinētiku.

Vienā pētījumā simvastatīna skābes (SVA) – galvenā aktīvā simvastatīna metabolīta – AUC tika samazināts par 42% (90% TI 24%-56%), kombinējot vienu 40 mg simvastatīna devu ar atkārtotu fenofibrāta 160 mg devu. Otrajā pētījumā [Bergman *et al*, 2004], atkārtoti vienlaicīgi lietojot simvastatīna 80 mg devu un fenofibrāta 160 mg devu, SVA AUC samazinājās par 36% (90% TI 30%-42%). Lielākajā pētījumā tika konstatēta SVA AUC samazināšanās par 21% (90% TI 14%-27%) pēc atkārtotas vienlaicīgas simvastatīna 40 mg devas un fenofibrāta 145 mg devas lietošanas vakarā. Šis rādītājs būtiski neatšķiras no SVA AUC samazināšanās par 29% (90% TI 22%-35%), kas tika konstatēta, kad vienlaicīga lietošana tika veikta ar 12 stundu intervālu: simvastatīna 40 mg deva vakarā un fenofibrāta 145 mg deva no rīta.

Netika pētīts, vai fenofibrātam ir ietekme uz citiem simvastatīna aktīvajiem metabolītiem.

Precīzs mijiedarbības mehānisms nav zināms, Pieejamajos klīniskajos datos ietekme uz ZBL-H līmeņa pazemināšanos netika uzskatīta par būtiski atšķirīgu salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju, kad ZBL-H līmenis tiek kontrolēts terapijas uzsākšanas laikā.

Simvastatīna 40 vai 80 mg devas (lielākā reģistrētā deva) atkārtota lietošana neietekmēja pastāvīgo fenobrīnskābes koncentrāciju plazmā.

#### Īpašas populācijas

SLCO1B1 gēna c.521T>C alēles nēsātājiem ir zemāka OATP1B1 aktivitāte. Galvenā aktīvā metabolīta simvastatīna skābes vidējā iedarbība (AUC) ir 120 % heterozigotiem C alēles nēsātājiem (CT) un 221 % homozigotiem (CC) nēsātājiem attiecībā pret iedarbību tiem pacientiem, kuriem ir visbiežāk sastopamais genotips (TT). C alēles biežums Eiropas iedzīvotājiem ir 18 %. Pacienti, kuriem ir SLCO1B1 polimorfisms, ir pakļauti pastiprinātas simvastatīna iedarbības riskam, kas var izraisīt paaugstinātu rabdomiolīzes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### **5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

Preklīniskie pētījumi ar fiksētas devas Cholib kombinēšanu nav veikti.

#### *Fenofibrāts*

Akūtas toksicitātes pētījumos nav atklāta attiecīga informācija par specifisku fenofibrāta toksicitāti.

Trīs mēnešus ilgā neklīniskā pētījumā ar žurkām saistībā ar fenobrīnskābes, aktīvā fenofibrāta metabolīta, iekšķīgu lietošanu, tika konstatēta skeleta muskuļu (jo īpaši to, kuros ir daudz 1. tipa lēnas oksidatīvas muskuļu šķiedras) toksicitāte, sirds muskuļa deģenerācija, anēmija un ķermeņa svara samazināšanās, lietojot devas, kas  $\geq 50$  reizes pārsniedza iedarbības līmeni cilvēkiem un  $>15$  reizes pārsniedza sirds muskuļu audu toksicitāti.

Kuņģa-zarnu traktā 3 mēnešus ārstētiem suņiem, lietojot devas, kas aptuveni 7 reizes pārsniedza klīnisko AUC iedarbību, tika konstatētas atgriezeniskas čūlas un erozija.

Fenofibrāta mutagenitātes pētījumu rezultāti ir negatīvi.

Kancerogenitātes pētījumos ar žurkām un pelēm ir konstatēti aknu audzēji, kas tiek saistīti ar peroksisomu proliferāciju. Šis izmaiņas konkrēti attiecas uz graužējiem, un tās nav novērotas citām sugām, lietojot salīdzināma līmeņa devas. Tas neattiecas uz terapeitisku zāļu lietošanu cilvēkiem.

Pētījumi, kas veikti ar pelēm, žurkām un trušiem, neliecināja par teratogēnisku ietekmi. Lietojot mātītēm toksiskas devas, tika konstatēta embriotoksiska iedarbība. Lietojot ļoti lielu devu, novērota grūsnības laika pagarināšanās un komplikācijas atnešanās laikā.

Neklīniskajos reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar fenofibrātu netika konstatēta ietekme uz auglību, tomēr atkārtotu devu toksicitātes pētījumā ar fenobrīnskābi jauniem suņiem novēroja atgriezenisku hipospermiju, sēklinieku vakuolizāciju un olnīcu nenobriešanu.

#### *Simvastatīns*

Pamatojoties uz vispārpieņemtiem pētījumiem ar dzīvniekiem par farmakodinamiku, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un kancerogenitāti, pacientiem nav paredzams ar farmakoloģisko mehānismu saistīts cita veida risks. Lietojot maksimālās panesamās devas žurkām un trušiem, simvastatīns neizraisīja augļa patoloģijas, kā arī neietekmēja auglību, reproduktīvās funkcijas vai augļa attīstību.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols:

Butilhidroksianizols (E320)  
Laktozes monohidrāts  
Nātrija laurilsulfāts  
Preželatinizēta ciete (kukurūzas)  
Nātrija dokuzāts  
Saharoze  
Citronskābes monohidrāts (E330)  
Hipromeloze (E464)  
Krospovidons (E1202)  
Magnija stearāts (E572)  
Silīciju saturoša mikrokristāliska celuloze (sastāv no mikrokristāliskās celulozes un koloidālā bezūdens silīcija dioksīda)  
Askorbīnskābe (E300)

#### Tabletes apvalks:

Daļēji hidrolizēts poli(vinil)spirts (E1203)  
Titāna dioksīds (E171)  
Talks (E553b)  
Lecitīns (iegūts no sojas pupiņām) (E322)  
Ksantāna sveķi (E415)  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

### **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

Al/Al blisteri.

Iepakojuma lielums: 10, 30 un 90 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Mylan IRE Healthcare Ltd  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate,  
Dublin 13  
Īrija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2013. gada 26. augusts  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 16. maijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

## **B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums sešu mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas. Turpmāk reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (EURD sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Cholib 145 mg/20 mg apvalkotās tabletes  
fenofibrate/simvastatin

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 145 mg fenofibrāta un 20 mg simvastatīna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur: laktozi, saharozi, lecitīnu (iegūts no sojas pupiņām (E322)), saulrieta dzeltenu FCF (E110).

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

10 apvalkotās tabletes  
30 apvalkotās tabletes  
90 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Mylan IRE Healthcare Ltd  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate,  
Dublin 13  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI**

EU/1/13/866/001 10 apvalkotās tabletes  
EU/1/13/866/002 30 apvalkotās tabletes  
EU/1/13/866/005 90 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Cholib 145 mg/20 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

<PC: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Cholib 145 mg/20 mg tabletes  
fenofibrate/simvastatin

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Mylan

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Cholib 145 mg/40 mg apvalkotās tabletes  
fenofibrate/simvastatin

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 145 mg fenofibrāta un 40 mg simvastatīna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur: laktozi, saharozi, lecitīnu (iegūts no sojas pupiņām (E322)).

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

10 apvalkotās tabletes  
30 apvalkotās tabletes  
90 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Mylan IRE Healthcare Ltd  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate,  
Dublin 13  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI**

EU/1/13/866/003 10 apvalkotās tabletes  
EU/1/13/866/004 30 apvalkotās tabletes  
EU/1/13/866/006 90 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Cholib 145 mg/40 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

<PC: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Cholib 145 mg/40 mg tabletes  
fenofibrate/simvastatin

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Mylan

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot:

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Cholib 145 mg/20 mg apvalkotās tabletes

fenofibrate/simvastatin

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Cholib un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Cholib lietošanas
3. Kā lietot Cholib
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Cholib
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Cholib un kādam nolūkam to lieto**

Cholib satur divas atšķirīgas aktīvās vielas: fenofibrātu (pieder zāļu grupai, ko sauc par “fibrātiem”) un simvastatīnu (pieder zāļu grupai, ko sauc par “statīniem”). Tās abas izmanto, lai samazinātu kopējā holesterīna, “sliktā” (ZBL) holesterīna un taukvielu, ko sauc par triglicerīdiem, līmeni asinīs. Turklāt tās abas arī paaugstina “labā” (ABL) holesterīna līmeni asinīs.

#### **Kas Jums būtu jāzina par holesterīnu un triglicerīdiem?**

Holesterīns ir viena no vairākām asinīs esošajām taukvielām. Kopējo holesterīnu veido galvenokārt ZBL un ABL holesterīns.

ZBL holesterīnu bieži dēvē par “slikto” holesterīnu, jo tas var uzkrāties uz artēriju sienām un veidot aplikumu. Laika gaitā šī aplikuma uzkrāšanās var izraisīt artēriju aizsprostošanos.

ABL holesterīnu bieži dēvē par “labo” holesterīnu, jo tas palīdz neļaut “sliktajam” holesterīnam uzkrāties artērijās un aizsargā pret sirds slimībām.

Triglicerīdi ir vēl viena asinīs esoša taukviela. Tie var paaugstināt sirds slimību risku.

Lielākajai daļai cilvēku sākumā nenovēro holesterīna vai triglicerīdu līmeņa izmaiņas pazīmes. Ārsts var noteikt lipīdu līmeni ar vienkāršu asins analīzi. Regulāri apmeklējiet ārstu, lai sekotu savam lipīdu līmenim.

Cholib lieto pieaugušiem pacientiem ar augstu risku tādiem notikumiem kā infarkts vai insults, kam asinīs ir paaugstināts divu veidu tauku (triglicerīdu un ABL holesterīna) līmenis. Tas tiek izmantots, lai pazeminātu triglicerīdu līmeni un paaugstinātu “labā” holesterīna (ABL holesterīna) līmeni asinīs, pacientiem, kam “sliktā” holesterīna (ZBL holesterīna) līmenis jau tiek kontrolēts ar simvastatīnu 20 mg.

Cholib terapijas laikā ir jāturpina ievērot zema taukvielu satura diēta un citi pasākumi (piemēram, fiziskās aktivitātes, ķermeņa svara samazināšana).

## 2. Kas Jums jāzina pirms Cholib lietošanas

### Nelietojiet Cholib šādos gadījumos:

- Ja Jums ir alerģija pret fenofibrātu vai simvastatīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) Cholib sastāvdaļu;
- Ja Jums ir alerģija pret zemesriekstiem, zemesriekstu eļļu, sojas leciīnu vai ar citu zāļu lietošanu saistītām vielām,
- Ja Jums zāļu lietošanas laikā ir bijušas paaugstinātas jutības reakcijas vai ādas bojājumi saules vai UV staru iedarbībā (šīs zāles satur citus fibrātus un pretiekaisuma zāles, ko sauc par “ketoprofēnu”);
- Ja Jums ir aknu vai žultspūšļa darbības traucējumi;
- Ja Jums ir pankreatīts (iekaisis aizkuņģa dziedzeris, kas rada sāpes vēderā), kuru nav izraisījis augsts tauku līmenis asinīs;
- Ja Jums ir vidēji smagi vai smagi nieru darbības traucējumi;
- Ja Jums ir bijuši muskuļu darbības traucējumi ārstēšanas, lai samazinātu tauku līmeni asinīs, laikā, izmantojot vai nu šo zāļu aktīvo vielu vai citus statīnus, kuras sauc par “statīniem” (piemēram, atorvastatīns, pravastatīns vai rosuvastatīns) vai “fibrātiem” (piemēram, bezafibrāts vai gemfibrozils);
- Ja Jūs jau lietojat šādas zāles:
  - o danazols (mākslīgi radīts hormons, ko lieto endometriozes ārstēšanai);
  - o ciklosporīns (zāles, ko pacienti bieži lieto pēc orgānu transplantācijas);
  - o itrakonazols, ketokonazols, flukonazols vai posakonazols (zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai);
  - o HIV proteāzes inhibitori, piemēram, indinavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs un sakvinavīrs (zāles HIV infekcijas un AIDS ārstēšanai);
  - o kobicistats (zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai);
  - o glecaprevīrs vai pibrentasvīrs (lieto C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai);
  - o eritromicīns, klaritromicīns vai telitromicīns (zāles bakteriālas infekcijas ārstēšanai);
  - o nefazodons (zāles depresijas ārstēšanai);
- Ja Jūs jau ārstē un terapija tiek turpināta, izmantojot šādas zāles:
  - o fibrāts (piemēram, gemfibrozils);
  - o statīns (zāles tauku līmeņa asinīs pazemināšanai, piemēram, simvastatīns, atorvastatīns);
- Ja Jūs esat jaunāks par 18 gadiem;
- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Nelietojiet Cholib, ja iepriekšminētie nosacījumi attiecas uz Jums. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Cholib lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu šādos gadījumos:

- ja Jums ir pavājināta vairogdziedzera darbība (hipotireoze);
- ja Jums ir plānota operācija; iespējams, ka Cholib Jums uz laiku ir jāpārtrauc lietot;
- ja Jūs pārmērīgi lietojat alkoholu (vairāk nekā 21 vienība (210 ml) tīra etilspirta nedēļā);
- ja Jums ir sāpes krūtīs un elpas trūkums; tas var liecināt par asins recekļiem plaušās (plaušu embolija);
- ja Jums ir smagas pakāpes plaušu slimība;
- ja Jums ir nieru slimība;
- ja Jums vai Jūsu ģimenes locekļiem ir iedzimti muskuļu darbības traucējumi;
- ja lietojat vai pēdējo 7 dienu laikā esat lietojis vai saņēmis zāles, ko sauc par fuzidīnskābi (zāles pret bakteriālu infekciju);

- ja lietojat pretvīrusa līdzekli C hepatīta ārstēšanai, piemēram, elbasvīru un grazoprevīru (lieto C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai).

Ja iepriekš minētie nosacījumi attiecas uz Jums, pirms Cholib lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jums ir pastāvīgs muskuļu vājums. Šī stāvokļa diagnostikai un ārstēšanai var būt vajadzīgi papildu izmeklējumi un zāles.

Pirms Cholib lietošanas uzsākšanas ārstam ir jāveic asins analīzes. Tās ir nepieciešamas, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību.

Ārsts var nozīmēt Jums veikt asins analīzes arī, lai pārbaudītu aknu darbību pēc Cholib terapijas uzsākšanas.

Ja Jums ir cukura diabēts vai pastāv cukura diabēta attīstības risks, kamēr lietosiet šīs zāles, ārsts Jūs rūpīgi uzraudzīs. Jums var pastāvēt diabēta attīstīšanās risks ja Jums ir augsts cukura un tauku līmenis asinīs, ir palielināts ķermeņa svars un paaugstināts asinsspiediens.

Pirms un pēc terapijas uzsākšanas ārsts var nozīmēt veikt asins analīzes, lai pārbaudītu muskuļu darbību.

## **Bērni un pusaudži**

Cholib nedrīkst lietot bērni un pusaudži (vecumā līdz 18 gadiem).

## **Citas zāles un Cholib**

Jo īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis vai, iespējams, lietosiet. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes, tostarp ārstniecības augu preparātiem.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- o danazols (mākslīgi radīts hormons, ko lieto endometriozes ārstēšanai);
- o ciklosporīns (zāles, ko pacienti bieži lieto pēc orgānu transplantācijas);
- o itrakonazols, ketokonazols, flukonazols vai posakonazols (zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai);
- o HIV proteāzes inhibitori, piemēram, indinavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs un sakvinavīrs (zāles HIV infekcijas un AIDS ārstēšanai);
- o kobicistats (zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai);
- o glecaprevīrs vai pibrentasvīrs (lieto C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai);
- o eritromicīns, klaritromicīns vai telitromicīns (zāles bakteriālas infekcijas ārstēšanai);
- o nefazodons (zāles depresijas ārstēšanai);
- o fibrāts (piemēram, fenofibrāts, gemfibrozils);
- o statīns (piemēram, simvastatīns, atorvastatīns).

Nelietojiet Cholib, ja iepriekš minētie nosacījumi attiecas uz Jums. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Jo īpaši informējiēt ārstu vai farmaceitu, ja lietojat kādas no šādām zālēm (Cholib lietošana kopā ar šīm zālēm var paaugstināt muskuļu darbības traucējumu attīstības risku):

- lielas devas niacīna (nikotīnskābes), vismaz 1 grams dienā, lietošana vai ārstēšana, iekļaujot niacīnu (zāles tauku līmeņa asinīs pazemināšanai);
- kolhicīns (zāles podagras ārstēšanai).

Nelietojiet fuzidīnskābi (zāles pret bakteriālām infekcijām), kamēr lietojat šīs zāles.

Tāpat kā iepriekš minēto zāļu gadījumā pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām šādām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai, iespējams, lietosiet:

- antikoagulanti, piemēram, varfarīns, fluindions, fenprokumons vai acenokumarols (zāles aizkavē asins recekļu veidošanos);
- pioglitazons (īpaša zāļu grupa cukura diabēta ārstēšanai);
- rifampicīns (zāles, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai);
- elbasvīrs vai grazoprevīrs (lieto C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai).

Ja iepriekš minētie nosacījumi attiecas uz Jums, pirms Cholib lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### **Cholib kopā ar uzturu**

Greipfrūtu sula satur vienu vai divus komponentus, kas maina Jūsu organisma reakciju uz Cholib. Nelietojiet greipfrūtu sulu Cholib terapijas laikā, jo tā var paaugstināt muskuļu darbības traucējumu attīstības risku.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

- Nelietojiet Cholib, ja esat grūtniece, cenšaties, lai iestājas grūtniecība, vai Jums šķiet, ka varētu būt iestājusies grūtniecība. Ja grūtniecība iestājas Cholib lietošanas laikā, nekavējoties pārtrauciet lietot zāles un sazinieties ar savu ārstu.
- Nelietojiet Cholib, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, jo nav zināms, vai zāles izdalās mātes pienā.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav sagaidāms, ka Cholib lietošana ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Tomēr jāņem vērā, ka dažiem cilvēkiem pēc Cholib lietošanas var rasties reibonis.

### **Svarīga informācija par kādu no Cholib sastāvdaļām**

Cholib satur cukuru veidus, ko sauc par laktozi un saharozi. Ja Jūsu ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

Cholib satur sojas lecitīnu. Nelietojiet Cholib, ja Jums ir alerģija pret zemesriekstiem, soju vai zemesriekstu eļļu.

Cholib satur saulrieta dzeltenu FCF (E110), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

## **3. Kā lietot Cholib**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Atkarībā no Jūsu veselības stāvokļa pašreizējās ārstēšanas un individuālā riska statusa ārsts noteiks Jums atbilstošā stipruma zāles.

Parastā deva ir viena tablete dienā.

Jūs varat lietot Cholib ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Norijiet tableti, uzdzerot glāzi ūdens.  
Tabletes nedrīkst sasmalcināt vai sakošļāt.

Cholib lietošanas laikā Jums ir jāturpina ievērot zema tauku satura diēta un citi pasākumi (piemēram, fiziskās aktivitātes, ķermeņa svara samazināšana).

#### **Ja esat lietojis Cholib vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis Cholib vairāk, nekā noteikts vai kāds cits ir lietojis Jūsu zāles, pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam vai sazinieties ar tuvāko slimnīcu.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Cholib**

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti. Lietojiet nākamo devu ierastajā laikā nākamajā dienā. Ja Jums rodas neskaidrības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, Cholib var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

- Neizskaidrojamas muskuļu sāpes, jutīgums vai vājums var liecināt par muskuļu sairšanu. Tāpēc, ja Jūs novērojat šos simptomus, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Tas ir jādara tāpēc, ka retos gadījumos ir novēroti nopietni muskuļu darbības traucējumi, tostarp muskuļu sairšana, kas izraisa nieru bojājumus un ļoti retos gadījumos – nāvi. Salīdzinot tikai ar fibrāta vai statīna lietošanu, abu šo zāļu lietošana kopā Cholib veidā paaugstina muskuļu sairšanas risku. Risks ir vēl augstāks sievietēm vai 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem.

Dažiem pacientiem fenofibrāta un simvastatīna (Cholib aktīvās vielas) lietošanas laikā ir novērotas šādas nopietnas blakusparādības:

- paaugstinātas jutības (alerģiskas) reakcijas ietver: sejas, mēles un rīkles pietūkums, kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu (angioedēma) (reti);
- nopietna alerģiska reakcija, kas var apgrūtināt elpošanu, vai reibonis (anafilakse) (ļoti reti);
- paaugstinātas jutības pret Cholib reakcijas ar tādiem simptomiem kā sāpīgas locītavas vai to iekaisums, asinsvadu iekaisums, neparasta zilumu veidošanās, ādas bojājumi un pietūkums, nātrene, ādas jutīgums pret sauli, drudzis, sarkšana, elpas trūkums un slikta pašsajūta, simptomi, kas līdzinās sarkanajai vilkēdei (ieskaitot izsitumus, locītavu saslimšanas un ietekmi uz leukocītiem);
- muskuļu krampji vai sāpes, jutīgums vai vājums, muskuļu plīsums; tas var liecināt par muskuļu iekaisumu vai sairšanu, kas var izraisīt nieru bojājumus un pat nāvi;
- sāpes vēderā; tas var liecināt par aizkuņģa dziedzera iekaisumu (pankreatīts);
- sāpes krūtīs un elpas trūkums; tas var liecināt par asins recekļiem plaušās (plaušu embolija);
- sāpes kājās, to apsārtums vai pietūkums; tas var liecināt par asins recekļiem kājā (dziļo vēnu tromboze);
- dzeltena āda un acu baltumi (dzelte) vai paaugstināts aknu enzīmu līmenis; tas var liecināt par aknu iekaisumu (hepatīts un aknu mazspēja);
- ādas paaugstināts jutīgums pret saules stariem, saules gaismas spuldzēm un solāriju gaismu;
- izsitumi, kas var rasties uz ādas vai čūlas mutē (zāļu izraisīti lihenoidi izsitumi).

Ja novērojat kādu no iepriekš minētajām nopietnām blakusparādībām, nekavējoties pārtrauciet lietot Cholib un pastāstiet par to savam ārstam vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, jo Jums, iespējams, ir nepieciešama steidzama medicīniskā palīdzība.

Dažiem pacientiem Cholib (fenofibrāts un simvastatīns) lietošanas laikā ir novērotas tālāk minētās blakusparādības.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- paaugstināts kreatinīna (caur nierēm izdalīta viela) līmenis asinīs;
- paaugstināts homocisteīna līmenis asinīs (asinīs esošs pārmērīgs aminoskābes daudzums, kas ir saistīts ar paaugstinātu koronārās sirds slimības, insulta un perifēro asinsvadu slimības risku, lai gan cēloņsakarība nav noskaidrota).

Bieži sastopamas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- palielināts trombocītu skaits;
- paaugstināti aknu funkcionālo asins testu rezultāti (transamināzes);
- gremošanas traucējumi (sāpes vēderā, nelabums, vemšana, caureja un flatulence);
- augšējo elpceļu infekcija.

Retāk sastopamas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- muskuļu darbības traucējumi;
- žultsakmeņi;
- izsitumi, nieze, sarkani plankumi uz ādas;
- galvassāpes;
- apgrūtināta dzimumdzīve.

Reti sastopamas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- pazemināts sarkano asinsķermenīšu skaits (anēmija);
- roku vai kāju nejutīgums vai vājums;
- dezorientācija;
- reibonis;
- izteikta noguruma sajūta (astēnija);
- urīnvielas (viela, kas izdalās nierēs) līmeņa paaugstināšanās, ko uzrāda testu rezultāti;
- gamma-glutamīltransferāzes (viela, kas izdalās aknās) līmeņa paaugstināšanās, ko uzrāda testu rezultāti;
- sārmainās fosfatāzes (viela, kas izdalās žultsceļos) līmeņa paaugstināšanās, ko uzrāda testu rezultāti;
- kreatinīna fosfokināzes (viela, kas izdalās muskuļos) līmeņa paaugstināšanās, ko uzrāda testu rezultāti;
- hemoglobīna (asinīs transportē skābekli) līmeņa un balto asinsķermenīšu skaita pazemināšanās, ko uzrāda testu rezultāti;
- miega traucējumi;
- atmiņas traucējumi vai zudums;
- matu izkrišana;
- aizcietējums;
- dispepsija;
- neskaidra redze un redzes pasliktināšanās.

Ļoti reti sastopamas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- ginekomastija (palielinātas krūtis vīriešiem).

Ir saņemti ziņojumi arī par šādām blakusparādībām, bet to biežumu pēc pieejamiem datiem nevar noteikt (biežums nav zināms):

- smagi alerģiski ādas izsitumi ar čūlām;
- žultsakmeņu izraisītas komplikācijas, piemēram, žultsvados esošo akmeņu izraisītas kolikas, žultsvadu vai žultspūšļa infekcija;
- cukura diabēts;
- erektilā disfunkcija;
- nomāktības sajūta;
- miega traucējumi, tostarp nakts murgi;
- īpaša plaušu slimība, kuru pavada apgrūtināta elpošana (sauc par intersticiālu plaušu slimību);
- pastāvīgs muskuļu vājums;
- glikozilētā hemoglobīna un glikozes līmeņa asinīs paaugstināšanās (glikozes līmeņa asinīs kontroles marķieri cukura diabēta gadījumā), ko uzrāda testu rezultāti.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Cholib**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Cholib pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “Der. līdz:”/“EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Cholib satur**

Aktīvās vielas ir fenofibrāts un simvastatīns. Katra apvalkotā tablete satur 145 mg fenofibrāta un 20 mg simvastatīna.

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija vienā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols:

butilhidroksianizols (E320), laktozes monohidrāts, nātrija laurilsulfāts, preželatinizēta ciete (kukurūzas), nātrija dokuzāts, saharoze, citronskābes monohidrāts (E330), hipromeloze (E464), krospovidons (E1202), magnija stearāts (E572), silīciju saturoša mikrokristāliska celuloze (sastāv no mikrokristāliskās celulozes un koloidālā bezūdens silīcija dioksīda), askorbīnskābe (E300).

Tabletes apvalks:

Daļēji hidrolizēts poli(vinil)spirts (E1203), titāna dioksīds (E171), talks (E553b), lecitīns (iegūts no sojas pupiņām (E322)), ksantāna sveķi (E415), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), saulrieta dzeltenais FCF (E110).

## **Cholib ārējais izskats un iepakojums**

Ovāla, abpusēji izliekta, dzeltenbrūna apvalkotā tablete ar slīpām malām un 145/20 vienā pusē. Diametra izmēri ir aptuveni 19,3 x 9,3 mm un tabletes svars ir aptuveni 734 mg.

Tabletes ir pieejamas kartona kastītēs ar blisteriem, kas satur 10, 30 vai 90 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks:**

Mylan IRE Healthcare Ltd, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13 – Īrija.

### **Ražotājs:**

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

### **België/Belgique/Belgien**

Mylan EPD  
Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

### **Ireland**

Mylan IRE Healthcare Ltd  
Tel: +44 (0) 1707 853000

### **Norge**

Mylan Healthcare Norge AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: + 359 2 4455 400

### **Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

### **Österreich**

Mylan Österreich GmbH  
Tel: + 43 1 891 24 -0

### **Česká republika**

Mylan Healthcare CZ s.r.o.  
Tel: +420 222 004 400

### **Italia**

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

### **Polska**

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

### **Danmark**

Mylan Denmark ApS  
Tlf. +45 28 11 69 32

### **Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
(Varnavas Hadjipanayis Ltd)  
Τηλ: +357 22207700

### **Portugal**

BGP Products, Unipessoal, Lda.  
Tel : +351 214 127 256

### **Deutschland**

Mylan Healthcare GmbH  
(Troisdorf)  
Tel: +49 511 4754 3400

### **Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: + 371 67 605 580

### **România**

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

### **Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH  
Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363052

### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 52 051 288

### **Slovenija**

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

### **Ελλάδα**

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.  
Τηλ.: +30 210 9891 777

### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan EPD sprl-bvba  
Tel/Tél: + 32 2 658 6100

### **Slovenská republika**

BGP Products s.r.o.  
Tel: +421 2 40 20 38 00

### **España**

Mylan pharmaceuticals S.L.  
+34 91 669 93 00

### **Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: +36 1 465 2100

### **Suomi/Finland**

Mylan Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**France**

Mylan Medical SAS  
Tél: + 33 (0)1 56 64 10 70

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Limited  
Tel: +356-22-98 31 43

**Sverige**

BGP Products AB  
Tel: +46 8 555 227 07

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 (0)1 2350 599

**Nederland**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Ltd  
Tel: +353 18711600

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Cholib 145 mg/40 mg apvalkotās tabletes

fenofibrate/simvastatin

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Cholib un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Cholib lietošanas
3. Kā lietot Cholib
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Cholib
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Cholib un kādam nolūkam to lieto**

Cholib satur divas atšķirīgas aktīvās vielas: fenofibrātu (pieder zāļu grupai, ko sauc par “fibrātiem”) un simvastatīnu (pieder zāļu grupai, ko sauc par “statīniem”). Tās abas izmanto, lai samazinātu kopējā holesterīna, “sliktā” (ZBL) holesterīna un taukvielu, ko sauc par triglicerīdiem, līmeni asinīs. Turklāt tās abas arī paaugstina “labā” (ABL) holesterīna līmeni asinīs.

#### **Kas Jums būtu jāzina par holesterīnu un triglicerīdiem?**

Holesterīns ir viena no vairākām asinīs esošajām taukvielām. Kopējo holesterīnu veido galvenokārt ZBL un ABL holesterīns.

ZBL holesterīnu bieži dēvē par “slikto” holesterīnu, jo tas var uzkrāties uz artēriju sienām un veidot aplikumu. Laika gaitā šī aplikuma uzkrāšanās var izraisīt artēriju aizsprostošanos.

ABL holesterīnu bieži dēvē par “labo” holesterīnu, jo tas palīdz neļaut “sliktajam” holesterīnam uzkrāties artērijās un aizsargā pret sirds slimībām.

Triglicerīdi ir vēl viena asinīs esoša taukviela. Tie var paaugstināt sirds slimību risku.

Lielākajai daļai cilvēku sākumā nenovēro holesterīna vai triglicerīdu līmeņa izmaiņas pazīmes. Ārsts var noteikt lipīdu līmeni ar vienkāršu asins analīzi. Regulāri apmeklējiet ārstu, lai sekotu savam lipīdu līmenim.

Cholib lieto pieaugušiem pacientiem ar augstu risku tādiem notikumiem kā infarkts vai insults, kam asinīs ir paaugstināts veida tauku (triglicerīdu un ABL holesterīna) līmenis. Tas tiek izmantots, lai pazeminātu triglicerīdu līmeni un paaugstinātu “labā” holesterīna (ABL holesterīna) līmeni asinīs, pacientiem, kam “sliktā” holesterīna (ZBL holesterīna) līmenis jau tiek kontrolēts ar simvastatīnu 40 mg.

Cholib terapijas laikā ir jāturpina ievērot zema taukvielu satura diēta un citi pasākumi (piemēram, fiziskās aktivitātes, ķermeņa svara samazināšana).

## 2. Kas Jums jāzina pirms Cholib lietošanas

### Nelietojiet Cholib šādos gadījumos:

- Ja Jums ir alerģija pret fenofibrātu vai simvastatīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) Cholib sastāvdaļu;
- Ja Jums ir alerģija pret zemesriekstiem, zemesriekstu eļļu, sojas leciīnu vai ar citu zāļu lietošanu saistītām vielām,
- Ja Jums zāļu lietošanas laikā ir bijušas paaugstinātas jutības reakcijas vai ādas bojājumi saules vai UV staru iedarbībā (šīs zāles satur citus fibrātus un pretiekaisuma zāles, ko sauc par “ketoprofēnu”);
- Ja Jums ir aknu vai žultspūšļa darbības traucējumi;
- Ja Jums ir pankreatīts (iekaisis aizkuņģa dziedzeris, kas rada sāpes vēderā), kuru nav izraisījis augsts tauku līmenis asinīs;
- Ja Jums ir vidēji smagi vai smagi nieru darbības traucējumi;
- Ja Jums ir bijuši muskuļu darbības traucējumi ārstēšanas, lai samazinātu tauku līmeni asinīs, laikā, izmantojot vai nu šo zāļu aktīvo vielu vai citus statīnus, kuras sauc par “statīniem” (piemēram, atorvastatīns, pravastatīns vai rosuvastatīns) vai “fibrātiem” (piemēram, bezafibrāts vai gemfibrozils);
- Ja Jūs jau lietojat šādas zāles:
  - o danazols (mākslīgi radīts hormons, ko lieto endometriozes ārstēšanai);
  - o ciklosporīns (zāles, ko pacienti bieži lieto pēc orgānu transplantācijas);
  - o itrakonazols, ketokonazols, flukonazols vai posakonazols (zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai);
  - o HIV proteāzes inhibitori, piemēram, indinavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs un sakvinavīrs (zāles HIV infekcijas un AIDS ārstēšanai);
  - o kobicistats (zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai);
  - o eritromicīns, klaritromicīns vai telitromicīns (zāles bakteriālas infekcijas ārstēšanai);
  - o nefazodons (zāles depresijas ārstēšanai);
  - o amiodarons (zāles neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai) vai verapamils (zāles paaugstināta asinsspiediena, ar sirds slimību saistītu sāpju krūtīs vai citu sirds slimību simptomu ārstēšanai);
  - o pretvīrusa līdzekli C hepatīta ārstēšanai, piemēram, elbasvīru, grazoprevīru, glecaprevīru vai pibrentasvīru (lieto C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai);
- Ja Jūs jau ārstē un terapija tiek turpināta, izmantojot šādas zāles:
  - o fibrāts (piemēram, gemfibrozils);
  - o statīns (zāles tauku līmeņa asinīs pazemināšanai, piemēram, simvastatīns, atorvastatīns);
- Ja Jūs esat jaunāks par 18 gadiem;
- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Nelietojiet Cholib, ja iepriekšminētie nosacījumi attiecas uz Jums. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Cholib lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu šādos gadījumos:

- ja Jums ir pavājināta vairogdziedzera darbība (hipotireoze);
- ja Jums ir plānota operācija; iespējams, ka Cholib Jums uz laiku ir jāpārtrauc lietot;
- ja Jūs pārmērīgi lietojat alkoholu (vairāk nekā 21 vienība (210 ml) tīra etilspirta nedēļā);
- ja Jums ir sāpes krūtīs un elpas trūkums; tas var liecināt par asins recekļiem plaušās (plaušu embolija);
- ja Jums ir smagas pakāpes plaušu slimība;
- ja Jums ir nieru slimība;

- ja Jums vai Jūsu ģimenes locekļiem ir iedzimti muskuļu darbības traucējumi;
- ja lietojat vai pēdējo 7 dienu laikā esat lietojis vai saņēmis zāles, ko sauc par fuzidīnskābi (zāles pret bakteriālu infekciju);
- ja lietojat pretvīrusa līdzekli C hepatīta ārstēšanai, piemēram, elbasvīru vai grazoprevīru (lieto C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai).

Ja iepriekš minētie nosacījumi attiecas uz Jums, pirms Cholib lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jums ir pastāvīgs muskuļu vājums. Šī stāvokļa diagnostikai un ārstēšanai var būt vajadzīgi papildu izmeklējumi un zāles.

Pirms Cholib lietošanas uzsākšanas ārstam ir jāveic asins analīzes. Tās ir nepieciešamas, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību.

Ārsts var nozīmēt Jums veikt asins analīzes arī, lai pārbaudītu aknu darbību pēc Cholib terapijas uzsākšanas.

Ja Jums ir cukura diabēts vai pastāv cukura diabēta attīstības risks, kamēr lietosiet šīs zāles, ārsts Jūs rūpīgi uzraudzīs. Jums var pastāvēt diabēta attīstīšanās risks ja Jums ir augsts cukura un tauku līmenis asinīs, ir palielināts ķermeņa svars un paaugstināts asinsspiediens.

Pirms un pēc terapijas uzsākšanas ārsts var nozīmēt veikt asins analīzes, lai pārbaudītu muskuļu darbību.

## **Bērni un pusaudži**

Cholib nedrīkst lietot bērni un pusaudži (vecumā līdz 18 gadiem).

## **Citas zāles un Cholib**

Jo īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis vai, iespējams, lietosiet. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes, tostarp ārstniecības augu preparātiem.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- o danazols (mākslīgi radīts hormons, ko lieto endometriozes ārstēšanai);
- o ciklosporīns (zāles, ko pacienti bieži lieto pēc orgānu transplantācijas);
- o itrakonazols, ketokonazols, flukonazols vai posakonazols (zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai);
- o HIV proteāzes inhibitori, piemēram, indinavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs un sakvinavīrs (zāles HIV infekcijas un AIDS ārstēšanai);
- o kobicistats (zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai);
- o elbasvīrs, grazoprevīrs, glecaprevīrs vai pibrentasvīrs (lieto C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai);
- o eritromicīns, klaritromicīns vai telitromicīns (zāles bakteriālas infekcijas ārstēšanai);
- o nefazodons (zāles depresijas ārstēšanai);
- o amiodarons (zāles neregulāras sirds darbības ārstēšanai) vai verapamils (zāles paaugstināta asinsspiediena, ar sirds slimību saistītu sāpju krūtīs vai citu sirds slimību simptomu ārstēšanai);
- o fibrāts (piemēram, fenofibrāts, gemfibrozils);
- o statīns (piemēram, simvastatīns, atorvastatīns).

Nelietojiet Cholib, ja iepriekš minētie nosacījumi attiecas uz Jums. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Jo īpaši informējiet ārstu vai farmaceitu, ja lietojat kādas no šādām zālēm (Cholib lietošana kopā ar šīm zālēm var paaugstināt muskuļu darbības traucējumu attīstības risku):

- lielas devas niacīna (nikotīnskābes), vismaz 1 grams dienā, lietošana vai ārstēšana, iekļaujot niacīnu (zāles tauku līmeņa asinīs pazemināšanai);
- kolhicīns (zāles podagras ārstēšanai).

Nelietojiet fuzidīnskābi (zāles pret bakteriālām infekcijām), kamēr lietojat šīs zāles.

Tāpat kā iepriekš minēto zāļu gadījumā pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām šādām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai, iespējams, lietosiet:

- antikoagulanti, piemēram, varfarīns, fluindions, fenprokumons vai acenokumarols (zāles aizkavē asins recekļu veidošanos);
- pioglitazons (īpaša zāļu grupa cukura diabēta ārstēšanai);
- rifampicīns (zāles, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai).

Ja iepriekš minētie nosacījumi attiecas uz Jums, pirms Cholib lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### **Cholib kopā ar uzturu**

Greipfrūtu sula satur vienu vai divus komponentus, kas maina Jūsu organisma reakciju uz Cholib. Nelietojiet greipfrūtu sulu Cholib terapijas laikā, jo tā var paaugstināt muskuļu darbības traucējumu attīstības risku.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

- Nelietojiet Cholib, ja esat grūtniece, cenšaties, lai iestājas grūtniecība, vai Jums šķiet, ka varētu būt iestājusies grūtniecība. Ja grūtniecība iestājas Cholib lietošanas laikā, nekavējoties pārtrauciet lietot zāles un sazinieties ar savu ārstu.
- Nelietojiet Cholib, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, jo nav zināms, vai zāles izdalās mātes pienā.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav sagaidāms, ka Cholib lietošana ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Tomēr jāņem vērā, ka dažiem cilvēkiem pēc Cholib lietošanas var rasties reibonis.

### **Svarīga informācija par kādu no Cholib sastāvdaļām**

Cholib satur cukuru veidus, ko sauc par laktozi un saharozi. Ja Jūsu ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

Cholib satur sojas lecitīnu. Nelietojiet Cholib, ja Jums ir alerģija pret zemesriekstiem, soju vai zemesriekstu eļļu.

## **3. Kā lietot Cholib**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Atkarībā no Jūsu veselības stāvokļa pašreizējās ārstēšanas un individuālā riska statusa ārsts noteiks Jums atbilstošā stipruma zāles.  
Parastā deva ir viena tablete dienā.  
Jūs varat lietot Cholib ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.  
Norijiet tableti, uzdzerot glāzi ūdens.  
Tabletes nedrīkst sasmalcināt vai sakošļāt.

Cholib lietošanas laikā Jums ir jāturpina ievērot zema tauku satura diēta un citi pasākumi (piemēram, fiziskās aktivitātes, ķermeņa svara samazināšana).

#### **Ja esat lietojis Cholib vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis Cholib vairāk, nekā noteikts vai kāds cits ir lietojis Jūsu zāles, pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam vai sazinieties ar tuvāko slimnīcu.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Cholib**

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti. Lietojiet nākamo devu ierastajā laikā nākamajā dienā. Ja Jums rodas neskaidrības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, Cholib var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

- Neizskaidrojamas muskuļu sāpes, jutīgums vai vājums var liecināt par muskuļu sairšanu. Tāpēc, ja Jūs novērojat šos simptomus, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu. Tas ir jādara tāpēc, ka retos gadījumos ir novēroti nopietni muskuļu darbības traucējumi, tostarp muskuļu sairšana, kas izraisa nieru bojājumus un ļoti retos gadījumos – nāvi. Salīdzinot tikai ar fibrāta vai statīna lietošanu, abu šo zāļu lietošana kopā Cholib veidā paaugstina muskuļu sairšanas risku. Risks ir vēl augstāks sievietēm vai 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem.

Dažiem pacientiem fenofibrāta un simvastatīna (Cholib aktīvās vielas) lietošanas laikā ir novērotas šādas nopietnas blakusparādības:

- paaugstinātas jutības (alerģiskas) reakcijas ietver: sejas, mēles un rīkles pietūkums, kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu (angioedēma) (reti);
- nopietna alerģiska reakcija, kas var apgrūtināt elpošanu, vai reibonis (anafilakse) (ļoti reti);
- paaugstinātas jutības pret Cholib reakcijas ar tādiem simptomiem kā sāpīgas locītavas vai to iekaisums, asinsvadu iekaisums, neparasta zilumu veidošanās, ādas bojājumi un pietūkums, nātrene, ādas jutīgums pret sauli, drudzis, sarkšana, elpas trūkums un slikta pašsajūta, simptomi, kas līdzinās sarkanajai vilkēdei (ieskaitot izsitumus, locītavu saslimšanas un ietekmi uz leukocītiem);
- muskuļu krampji vai sāpes, jutīgums vai vājums, muskuļu plīsums; tas var liecināt par muskuļu iekaisumu vai sairšanu, kas var izraisīt nieru bojājumus un pat nāvi;
- sāpes vēderā; tas var liecināt par aizkuņģa dziedzera iekaisumu (pankreatīts);
- sāpes krūtīs un elpas trūkums; tas var liecināt par asins recekļiem plaušās (plaušu embolija);
- sāpes kājās, to apsārtums vai pietūkums; tas var liecināt par asins recekļiem kājā (dziļo vēnu tromboze);
- dzeltena āda un acu baltumi (dzelte) vai paaugstināts aknu enzīmu līmenis; tas var liecināt par aknu iekaisumu (hepatīts un aknu mazspēja);
- ādas paaugstināts jutīgums pret saules stariem, saules gaismas spuldzēm un solāriju gaismu;
- izsitumi, kas var rasties uz ādas vai čūlas mutē (zāļu izraisīti lihenoidi izsitumi).

Ja novērojat kādu no iepriekš minētajām nopietnām blakusparādībām, nekavējoties pārtrauciet lietot Cholib un pastāstiet par to savam ārstam vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, jo Jums, iespējams, ir nepieciešama steidzama medicīniskā palīdzība.

Dažiem pacientiem Cholib (fenofibrāts un simvastatīns) lietošanas laikā ir novērotas tālāk minētās blakusparādības.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- paaugstināts kreatinīna (caur nierēm izdalīta viela) līmenis asinīs;
- paaugstināts homocisteīna līmenis asinīs (asinīs esošs pārmērīgs aminoskābes daudzums, kas ir saistīts ar paaugstinātu koronārās sirds slimības, insulta un perifēro asinsvadu slimības risku, lai gan cēloņsakarība nav noskaidrota).

Bieži sastopamas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- palielināts trombocītu skaits;
- paaugstināti aknu funkcionālo asins testu rezultāti (transmināzes);
- gremošanas traucējumi (sāpes vēderā, nelabums, vemšana, caureja un flatulence);
- augšējo elpceļu infekcija.

Retāk sastopamas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- muskuļu darbības traucējumi;
- žultsakmeņi;
- izsitumi, nieze, sarkani plankumi uz ādas;
- galvassāpes;
- aprūtināta dzimumdzīve.

Reti sastopamas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- pazemināts sarkano asinsķermenīšu skaits (anēmija);
- roku vai kāju nejutīgums vai vājums;
- dezorientācija;
- reibonis;
- izteikta noguruma sajūta (astēnija);
- urīnvielas (viela, kas izdalās nierēs) līmeņa paaugstināšanās, ko uzrāda testu rezultāti;
- gamma-glutamīltransferāzes (viela, kas izdalās aknās) līmeņa paaugstināšanās, ko uzrāda testu rezultāti;
- sārmainās fosfatāzes (viela, kas izdalās žultsceļos) līmeņa paaugstināšanās, ko uzrāda testu rezultāti;
- kreatinīna fosfokināzes (viela, kas izdalās muskuļos) līmeņa paaugstināšanās, ko uzrāda testu rezultāti;
- hemoglobīna (asinīs transportē skābekli) līmeņa un balto asinsķermenīšu skaita pazemināšanās, ko uzrāda testu rezultāti;
- miega traucējumi;
- atmiņas traucējumi vai zudums;
- matu izkrišana;
- aizcietējums;
- dispepsija;
- neskaidra redze un redzes pasliktināšanās.

Ļoti reti sastopamas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- ginekomastija (palielinātas krūtis vīriešiem).

Ir saņemti ziņojumi arī par šādām blakusparādībām, bet to biežumu pēc pieejamiem datiem nevar noteikt (biežums nav zināms):

- smagi alerģiski ādas izsitumi ar čūlām;
- žultsakmeņu izraisītas komplikācijas, piemēram, žultsvados esošo akmeņu izraisītas kolikas, žultsvadu vai žultspūšļa infekcija;
- cukura diabēts;
- erektilā disfunkcija;
- nomāktības sajūta;
- miega traucējumi, tostarp nakts murgi;
- īpaša plaušu slimība, kuru pavada apgrūtināta elpošana (sauc par intersticiālu plaušu slimību);
- pastāvīgs muskuļu vājums;
- glikozilētā hemoglobīna un glikozes līmeņa asinīs paaugstināšanās (glikozes līmeņa asinīs kontroles marķieri cukura diabēta gadījumā), ko uzrāda testu rezultāti.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Cholib**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Cholib pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “Der. līdz:”/“EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Cholib satur**

Aktīvās vielas ir fenofibrāts un simvastatīns. Katra apvalkotā tablete satur 145 mg fenofibrāta un 40 mg simvastatīna.

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija vienā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols:

butilhidroksianizols (E320), laktozes monohidrāts, nātrija laurilsulfāts, preželatinizēta ciete (kukurūzas), nātrija dokuzāts, saharoze, citronskābes monohidrāts (E330), hipromeloze (E464), krospovidons (E1202), magnija stearāts (E572), silīciju saturoša mikrokristāliska celuloze (sastāv no mikrokristāliskās celulozes un koloidālā bezūdens silīcija dioksīda), askorbīnskābe (E300).

Tabletes apvalks:

Daļēji hidrolizēts poli(vinil)spirts (E1203), titāna dioksīds (E171), talks (E553b), lecitīns (iegūts no sojas pupiņām (E322)), ksantāna sveķi (E415), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

## **Cholib ārējais izskats un iepakojums**

Ovāla, abpusēji izliekta, ķieģeļsarkana apvalkotā tablete ar slīpām malām un 145/40 vienā pusē. Diametra izmēri ir aptuveni 19,3 x 9,3 mm un tabletes svars ir aptuveni 840 mg.

Tabletes ir pieejamas kartona kastītēs ar blisteriem, kas satur 10, 30 vai 90 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks:**

Mylan IRE Healthcare Ltd, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13 – Īrija.

### **Ražotājs:**

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

Mylan Hungaria Kft., Mylan utca 1, Komárom 2900, Ungārija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

### **België/Belgique/Belgien**

Mylan EPD  
Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

### **Ireland**

Mylan IRE Healthcare Ltd  
Tel: +44 (0) 1707 853000

### **Norge**

Mylan Healthcare Norge AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: + 359 2 4455 400

### **Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

### **Österreich**

Mylan Österreich GmbH  
Tel: + 43 1 891 24 -0

### **Česká republika**

Mylan Healthcare CZ s.r.o.  
Tel: +420 222 004 400

### **Italia**

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

### **Polska**

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

### **Danmark**

Mylan Denmark ApS  
Tlf. +45 28 11 69 32

### **Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
(Varnavas Hadjipanayis Ltd)  
Τηλ: +357 22207700

### **Portugal**

BGP Products, Unipessoal, Lda.  
Tel : +351 214 127 256

### **Deutschland**

Mylan Healthcare GmbH  
(Troisdorf)  
Tel: +49 511 4754 3400

### **Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: + 371 67 605 580

### **România**

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

### **Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH  
Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363052

### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 52 051 288

### **Slovenija**

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

### **Ελλάδα**

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.  
Τηλ.: +30 210 9891 777

### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan EPD sprl-bvba  
Tel/Tél: + 32 2 658 6100

### **Slovenská republika**

BGP Products s.r.o.  
Tel: +421 2 40 20 38 00

### **España**

Mylan pharmaceuticals S.L.  
+34 91 669 93 00

### **Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: +36 1 465 2100

### **Suomi/Finland**

Mylan Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**France**

Mylan Medical SAS  
Tél: + 33 (0)1 56 64 10 70

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Limited  
Tel: +356-22-98 31 43

**Sverige**

BGP Products AB  
Tel: +46 8 555 227 07

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 (0)1 2350 599

**Nederland**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Ltd  
Tel: +353 18711600

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.