

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cholib 145 mg/20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 145 mg fenofibratu oraz 20 mg symwastatyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna tabletki powlekana zawiera 160,1 mg laktozy (w postaci jednowodnej), 145 mg sacharozy, 0,7 mg lecytyny (uzyskanej z nasion soi (E322)) oraz 0,17 mg żółcieni pomarańczowej (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Owalna, obustronnie wypukła, jasnobrązowa tabletki powlekana ze ściętymi krawędziami oraz napisem 145/20 po jednej stronie. Wymiary tabletki to w przybliżeniu 19,3 x 9,3 mm, a masa tabletki to około 734 mg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cholib jest wskazany do stosowania jako terapia wspomagająca dietę i ćwiczenia fizyczne u dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z mieszaną dyslipidemią, w celu zmniejszenia stężenia trójglicerydów i zwiększenia stężenia HDL-C, jeśli stężenie LDL-C jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii symwastatyną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Cholib należy zastosować odpowiednie leczenie wtórnych przyczyn hiperlipidemii, takich jak niekontrolowana cukrzyca typu 2, niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy, dysproteinemia, cholestatyczna choroba wątroby, leczenie farmakologiczne (np. doustnie podawane estrogeny) i alkoholizm. Pacjent powinien rozpocząć stosowanie standardowej diety zmniejszającej stężenie cholesterolu i trójglicerydów, którą należy kontynuować przez cały czas stosowania leczenia.

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletki raz na dobę. Należy unikać spożywania soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.5).

Należy monitorować odpowiedź na leczenie poprzez oznaczanie stężenia lipidów w surowicy krwi [cholesterol całkowity (TC, ang. total cholesterol), frakcja LDL-C, trójglicerydy (TG, ang. triglycerides)].

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Zaleca się stosowanie standardowej dawki z wyjątkiem osób z zaburzoną czynnością nerek, z szacunkowym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego <60 ml/min/1,73 m² pc., u których stosowanie produktu leczniczego Cholib jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Produkt leczniczy Cholib jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z niewydolnością nerek o stopniu umiarkowanym do ciężkiego, u których szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego wynosi $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pc.}$ (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy Cholib należy stosować z ostrożnością u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek, u których szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego wynosi od 60 do $89 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pc.}$ (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano stosowania produktu leczniczego Cholib u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i dlatego też produkt ten jest przeciwwskazany do stosowania w tej populacji (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Cholib jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat (patrz punkt 4.3).

Równoczesne leczenie

U pacjentów, którzy równocześnie z produktem leczniczym Cholib przyjmują elbaswir lub grazoprewir, dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 20 mg na dobę. (Patrz punkty 4.4 i 4.5).

Sposób podawania

Każdą tabletkę należy połknąć w całości, popijając szklanką wody. Tabletek nie należy rozkruszać ani żuć. Tabletki można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, orzechy ziemne, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz także punkt 4.4).
- Znane reakcje fotoalergiczne lub fototoksyczne podczas leczenia fibratami lub ketoprofenem.
- Aktywna choroba wątroby lub niewyjaśnione, utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi.
- Stwierdzona choroba pęcherzyka żółciowego.
- Przewlekłe lub ostre zapalenie trzustki z wyjątkiem ostrego zapalenia trzustki wywołanego ciężką hipertrójglicydemią.
- Niewydolność nerek o stopniu umiarkowanym do ciężkiego (szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pc.}$).
- Równoczesne podawanie fibratów, statyn, danazolu, cyklosporyny lub silnych inhibitorów cytochromu P450 (CYP) 3A4 (patrz punkt 4.5).
- Równoczesne podawanie glekaprewiru/pibrentaswiru (patrz punkt 4.5).
- Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat).
- Cięża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Miopatia i (lub) rabdomioliza w wywiadzie podczas stosowania statyn i (lub) fibratów lub potwierdzone zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej ponad 5 razy powyżej górnej granicy normy (GGN) podczas wcześniejszego leczenia statyną (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mięśnie

Podczas podawania substancji, które zmniejszają stężenie lipidów, takich jak fibraty i statyny, zgłaszano działanie toksyczne na mięśnie szkieletowe, w tym rzadkie przypadki rabdomiolizy z niewydolnością nerek lub bez takiej niewydolności. Wiadomo, że ryzyko rozwoju miopatii podczas podawania statyn i fibratów zależy od dawki każdego składnika oraz od rodzaju fibratu.

Zahamowanie czynności białek transportowych

Zahamowanie czynności białek transportowych OATP w wątrobie może spowodować zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na symwastatynę oraz zwiększyć ryzyko miopatii i rabdomiolizy. Zmniejszenie aktywności tych białek może być następstwem hamującego działania leków wchodzących w interakcje (np. cyklosporyny) lub wystąpić u pacjentów będących nosicielami genotypu SLCO1B1 c.521T>C.

U pacjentów będących nosicielami allelu genu SLCO1B1 (c.521T>C) kodującego mniej aktywne białko OATP1B1 występuje zwiększona ogólnoustrojowa ekspozycja na symwastatynę i zwiększone ryzyko miopatii. Ogólnie ryzyko (określone bez przeprowadzenia testów genetycznych) miopatii związanej ze stosowaniem symwastatyny w dużej dawce (80 mg) wynosi około 1%. Wyniki badania SEARCH wskazują, że u będących homozygotami nosicieli allelu C (tzw. CC), którzy są leczeni symwastatyną w dawce 80 mg ryzyko miopatii w ciągu roku wynosi 15%, natomiast w przypadku heterozygotycznych nosicieli allelu C (CT) wynosi ono 1,5%. U osób z najczęściej występującym genotypem (TT) ryzyko to wynosi 0,3% (patrz punkt 5.2).

Immuno zależna miopatia martwicza (IMNM)

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immuno zależnej miopatii martwiczej (ang. Immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami.

Sposoby zmniejszania ryzyka miopatii powodowanej przez interakcje między produktami leczniczymi

Ryzyko działania toksycznego na mięśnie może być zwiększone, jeśli produkt leczniczy Cholib jest podawany z innym fibratem, statyną, niacyną, kwasem fusydowym lub innymi określonymi substancjami stosowanymi równocześnie (specyficzne interakcje przedstawiono w punkcie 4.5). Lekarze rozważający rozpoczęcie terapii skojarzonej z zastosowaniem produktu leczniczego Cholib i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) lub produktów leczniczych zawierających niacynę powinni dokładnie rozważyć potencjalne korzyści w stosunku do możliwych zagrożeń oraz skrupulatnie monitorować pacjentów, czy nie występują jakiegokolwiek objawy podmiotowe i przedmiotowe bólu, tkliwości lub osłabienia mięśni, szczególnie w pierwszych miesiącach terapii oraz w okresach, w których zwiększane są dawki któregośkolwiek ze stosowanych produktów leczniczych.

Ryzyko rozwoju miopatii i rabdomiolizy jest znacząco zwiększone podczas równoczesnego stosowania symwastatyny z silnymi inhibitorami CYP 3A4 (patrz punkt 4.5).

Symwastatyna jest substratem transportera wypływu BCRP (białko oporności raka piersi, ang. breast cancer resistant protein). Równoczesne podawanie produktów będących inhibitorami BCRP (np. elbaswiru i grazoprewiru) może powodować zwiększenie stężenia symwastatyny w osoczu i zwiększone ryzyko miopatii. Z tego względu należy rozważyć dostosowanie dawki symwastatyny w zależności od przepisanej dawki. Nie prowadzono badań dotyczących podawania elbaswiru i grazoprewiru w skojarzeniu z symwastatyną; jednakże u pacjentów równocześnie otrzymujących produkty lecznicze zawierające elbaswir lub grazoprewir dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 20 mg na dobę (patrz punkt 4.5).

Ryzyko miopatii jest zwiększone przez wysoką aktywność hamującą reduktazę HMG-CoA w osoczu (tj. podwyższone stężenie symwastatyny oraz kwasu symwastatyny w osoczu), co może częściowo wynikać z oddziaływania z lekami, które zakłócają metabolizm symwastatyny i (lub) szlaki transporterów (patrz punkt 4.5).

Produktu leczniczego Cholib nie należy podawać w skojarzeniu z kwasem fusydowym. Zgłaszano przypadki wystąpienia rabdomiolizy (w tym kilka zgonów) u pacjentów otrzymujących statynę w skojarzeniu z kwasem fusydowym (patrz punkt 4.5). U pacjentów, u których ogólnoustrojowe zastosowanie kwasu fusydowego uważa się za niezbędne, leczenie statyną należy przerwać do czasu

zakończenia leczenia kwasem fusydowym. Należy zalecić pacjentowi, aby niezwłocznie zasięgnął pomocy medycznej w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych osłabienia mięśni, bólu lub tkliwości.

Terapię statyną można ponownie zastosować siedem dni po podaniu ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach (gdy konieczne jest przedłużone ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń) konieczność podania produktu leczniczego Cholib w skojarzeniu z kwasem fusydowym należy rozważać wyłącznie w indywidualnych przypadkach i pod ścisłą kontrolą medyczną.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Nie należy oznaczać aktywności kinazy kreatynowej po intensywnym wysiłku oraz w przypadku wystąpienia innych prawdopodobnych przyczyn zwiększenia tej aktywności, ponieważ takie warunki utrudniają interpretację wyników. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej jest znacząco zwiększona przed rozpoczęciem leczenia ($>5 \times \text{GGN}$), należy ją ponownie oznaczyć w ciągu 5–7 dni, aby potwierdzić wyniki.

Przed rozpoczęciem leczenia

Wszystkich pacjentów rozpoczynających terapię oraz osoby, u których zwiększana jest dawka symwastatyny, należy poinformować o ryzyku miopatii oraz o konieczności niezwłocznego zgłaszania niewyjaśnionego bólu, tkliwości lub osłabienia mięśni.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z czynnikami predysponującymi do rozwoju rhabdomyolizy. Aby ustalić szacunkową wartość początkową, należy oznaczyć aktywność kinazy kreatynowej przed rozpoczęciem leczenia w następujących sytuacjach:

- pacjenci w podeszłym wieku ≥ 65 lat,
- płeć żeńska,
- zaburzenia czynności nerek,
- niekontrolowana niedoczynność tarczycy,
- hipalbuminemia,
- dziedziczne zaburzenia układu mięśniowego w wywiadzie lub wywiadzie rodzinnym,
- wcześniejsze występowanie toksyczności dla mięśni podczas stosowania statyny lub fibratu,
- nadużywanie alkoholu.

W takich sytuacjach należy rozważyć ryzyko terapii w stosunku do możliwych korzyści. Zaleca się ponadto monitorowanie parametrów klinicznych.

Aby ustalić szacunkową wartość początkową, należy oznaczać aktywność kinazy kreatynowej. Zaleca się też monitorowanie parametrów klinicznych.

Jeśli u pacjenta wcześniej występowały zaburzenia układu mięśniowego podczas stosowania fibratu lub statyny, terapię innym lekiem z tej grupy można rozpocząć wyłącznie pod warunkiem zachowania ostrożności. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej jest znacząco zwiększona przed rozpoczęciem leczenia ($>5 \times \text{GGN}$), nie należy rozpoczynać leczenia.

W przypadku podejrzenia miopatii z dowolnej innej przyczyny należy przerwać leczenie.

Terapię produktem leczniczym Cholib należy tymczasowo przerwać kilka dni przed dużym planowym zabiegiem chirurgicznym oraz w przypadku wystąpienia poważnego pogorszenia się stanu ogólnego pacjenta.

Zaburzenia czynności wątroby

U niektórych pacjentów leczonych symwastatyną lub fenofibratem zgłaszano zwiększenie aktywności aminotransferaz. W większości przypadków zwiększenia takie były przemijające, niewielkie i bezobjawowe i nie wymagały przerwania leczenia.

Aktywność aminotransferaz należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia, co 3 miesiące przez pierwsze 12 miesięcy leczenia, a następnie okresowo. Należy zwrócić uwagę na pacjentów, u których dochodzi do zwiększenia aktywności aminotransferaz. Należy przerwać leczenie, jeśli aktywność aminotransferazy asparaginianowej (ang. aspartate aminotransferase, AspAT), znanej też pod nazwą transaminazy glutaminowo-szczawiooctowej w surowicy (ang. serum glutamic oxaloacetic transaminase, SGOT), oraz aminotransferazy alaninowej (ang. alanine aminotransferase, AlAT), znanej też pod nazwą transaminazy glutaminowo-pirogronianowej w surowicy (ang. serum glutamic pyruvic transaminase, SGPT), zwiększy się do poziomu ponad trzykrotnie przekraczającego górną granicę normy.

Jeśli wystąpią objawy wskazujące na zapalenie wątroby (np. żółtaczkę, świąd), a rozpoznanie zostanie potwierdzone wynikami badań laboratoryjnych, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Cholib.

Produkt leczniczy Cholib należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących znaczne ilości alkoholu.

Zapalenie trzustki

Zgłaszano przypadki zapalenia trzustki u pacjentów przyjmujących fenofibrat (patrz punkty 4.3 i 4.8). Wystąpienie tej choroby może wynikać z braku skuteczności u pacjentów z ciężką hipertrójglicydemią, z indukowanego zwiększenia aktywności enzymów trzustkowych lub być wynikiem powstania kamienia lub błotka żółciowego z zatkaniem przewodu żółciowego wspólnego.

Czynność nerek

Produkt leczniczy Cholib jest przeciwwskazany do stosowania w zaburzeniach czynności nerek o stopniu umiarkowanym do ciężkiego (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy Cholib należy stosować z ostrożnością u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek, u których szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego wynosi od 60 do 89 ml/min/1,73 m² pc. (patrz punkt 4.2).

U pacjentów przyjmujących fenofibrat w monoterapii lub w skojarzeniu ze statynami zgłaszano przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi. Zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy pozostawały na ogół stabilne w miarę upływu czasu, bez oznak ciągłego zwiększania stężenia kreatyniny w surowicy podczas długoterminowej terapii, i wykazywały tendencję do powrotu do wartości początkowych po przerwaniu leczenia.

W trakcie badań klinicznych u 10% pacjentów wystąpiło zwiększenie stężenia kreatyniny w porównaniu z wartościami początkowymi o ponad 30 µmol/l podczas skojarzonego podawania fenofibratu i symwastatyny w porównaniu z 4,4% w przypadku monoterapii statyną. U 0,3% pacjentów leczonych skojarzeniem fenofibratu z symwastatyną wystąpiły klinicznie istotne zwiększenia stężenia kreatyniny do wartości >200 µmol/l.

Leczenie należy przerwać, jeśli stężenie kreatyniny wzrośnie do poziomu 50% powyżej górnej granicy normy. Zaleca się oznaczanie stężenia kreatyniny przez pierwsze 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia, a następnie okresowo.

Śródmiąższowa choroba płuc

Zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc podczas stosowania niektórych statyn oraz podczas stosowania fenofibratu, szczególnie podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.8). Mogą wystąpić takie objawy, jak duszność, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). Jeśli u pacjenta podejrzewa się rozwój śródmiąższowej choroby płuc, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Cholib.

Cukrzyca

Niektóre dowody sugerują, że leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię

o takim nasileniu, przy którym właściwe jest zastosowanie formalnego leczenia cukrzycy. Niemniej waga tego ryzyka jest mniejsza niż znaczenie ograniczenia ryzyka schorzeń naczyń wskutek stosowania statyn, dlatego to zjawisko nie powinno powodować przerwania leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (stężenie glukozy na czczo: 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze) należy monitorować zarówno klinicznie, jak i biochemicznie, zgodnie z krajowymi wytycznymi.

Epizody żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej

W badaniu FIELD odnotowano istotny statystycznie wzrost zapadalności na zatorowość płucną (0,7% w grupie placebo w porównaniu z 1,1% w grupie stosującej fenofibrat; $p = 0,022$) oraz nieistotne statystycznie zwiększenie częstości występowania zakrzepicy żył głębokich (1,0%, tj. 48/4900 pacjentów stosujących placebo w porównaniu z 1,4%, tj. 67/4895 pacjentów stosujących fenofibrat; $p = 0,074$). Zwiększone ryzyko żylnych epizodów zakrzepowych może wiązać się ze zwiększonym stężeniem homocysteiny, będącym czynnikiem ryzyka zakrzepicy, oraz z innymi nierozpoznanymi czynnikami. Nie jest jasne kliniczne znaczenie tego zjawiska, dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów, u których wcześniej występowała zatorowość płucna.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera sacharozę, dlatego pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkie, co oznacza, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera żółcień pomarańczową (E110), która może wywoływać reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z produktem leczniczym Cholib.

Interakcje dotyczące monoterapii

Inhibitory CYP 3A4

Symwastatyna jest substratem cytochromu P450 3A4.

Za możliwe interakcje z inhibitorami reduktazy HMG-CoA może odpowiadać wiele mechanizmów. Leki lub produkty ziołowe, które hamują określone enzymy (np. CYP3A4) i (lub) szlaki transporterów (np. OATP1B), mogą zwiększać stężenia symwastatyny oraz kwasu symwastatyny w osoczu, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka miopatii/rabdomiolizy.

Silne inhibitory cytochromu P450 3A4 zwiększają ryzyko rozwoju miopatii i rabdomiolizy poprzez nasilenie aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA w osoczu podczas terapii symwastatyną.

Do takich inhibitorów należą: itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir) i nefazodon.

Skojarzenie z itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, inhibitorami proteazy HIV (np. nelfinawirem), erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli nie można uniknąć leczenia itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, erytromycyną, klarytromycyną lub telitromycyną, należy przerwać terapię produktem leczniczym Cholib na czas trwania terapii wymienionymi produktami. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Cholib w skojarzeniu z niektórymi innymi, słabszymi inhibitorami CYP 3A4: flukonazolem, werapamilem lub diltiazemem (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Należy zapoznać się z ChPL dotyczącymi wszystkich równocześnie stosowanych leków, aby uzyskać więcej informacji na temat ich możliwych interakcji z symwastatyną i (lub) potencjalnego wpływu na enzymy lub transportery, jak również możliwych modyfikacji dawki oraz schematów dawkowania.

Danazol

Ryzyko rozwoju miopatii i rhabdomyolizy jest zwiększone podczas równoczesnego podawania danazolu z symwastatyną. U pacjentów przyjmujących danazol dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 10 mg na dobę. Dlatego podawanie produktu leczniczego Cholib w skojarzeniu z danazolem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Cyklosporyna

Ryzyko rozwoju miopatii/rhabdomyolizy jest zwiększone podczas równoczesnego podawania cyklosporyny z symwastatyną. Chociaż mechanizm tego zjawiska nie jest w pełni poznany, wykazano, że cyklosporyna zwiększa ekspozycję osoczną (AUC) na kwas symwastatyny, przypuszczalnie częściowo wskutek hamowania CYP 3A4 i nośnika OATP-1B1. U pacjentów przyjmujących cyklosporynę dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 10 mg na dobę, dlatego podawanie produktu leczniczego Cholib w skojarzeniu z cyklosporyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Amiodaron, amlodypina, diltiazem i werapamil

Ryzyko rozwoju miopatii i rhabdomyolizy jest zwiększone podczas równoczesnego stosowania amiodaronu, amlodypiny, diltiazemu lub werapamilu z symwastatyną w dawce 40 mg na dobę.

W badaniu klinicznym miopatię odnotowano u 6% pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 80 mg i amiodaron w porównaniu z 0,4% pacjentów stosujących tylko symwastatynę w dawce 80 mg.

Równoczesne podawanie amlodypiny z symwastatyną powodowało zwiększenie o 1,6 raza ekspozycji na kwas symwastatyny.

Równoczesne podawanie diltiazemu i symwastatyny powodowało zwiększenie ekspozycji na kwas symwastatyny o 2,7 raza, przypuszczalnie ze względu na hamowanie aktywności CYP 3A4.

Równoczesne podawanie werapamilu i symwastatyny powodowało zwiększenie ekspozycji osoczowej na kwas symwastatyny o 2,3 raza, przypuszczalnie częściowo ze względu na hamowanie aktywności CYP 3A4.

Dlatego też u pacjentów przyjmujących amiodaron, amlodypinę, diltiazem lub werapamil dawka produktu leczniczego Cholib nie powinna być większa niż 145 mg/20 mg na dobę.

Inhibitory białka oporności raka piersi (BCRP, ang. breast cancer resistant protein)

Równoczesne podawanie produktów leczniczych będących inhibitorami BCRP, w tym produktów zawierających elbaswir lub grazoprewir, może powodować zwiększenie stężenia symwastatyny w osoczu i zwiększone ryzyko miopatii (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Inne statyny i fibraty

Gemfibrozyl zwiększa wartość AUC kwasu symwastatyny o 1,9 raza, prawdopodobnie w wyniku hamowania szlaku glukuronidacji. Ryzyko rozwoju miopatii i rhabdomyolizy jest znacząco zwiększone podczas równoczesnego stosowania gemfibrozylu z symwastatyną. Ryzyko rozwoju rhabdomyolizy jest także zwiększone u pacjentów równocześnie przyjmujących inne fibraty lub statyny. Dlatego podawanie produktu leczniczego Cholib w skojarzeniu z gemfibrozylem lub innymi fibratami czy statynami jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Niacyna (kwas nikotynowy)

Przypadki miopatii/rhabdomyolizy były wiązane z równoczesnym podawaniem statyn i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę). Jak wiadomo, niacyna i statyny stosowane w monoterapii mogą powodować miopatię.

Lekarze rozważający rozpoczęcie terapii skojarzonej z zastosowaniem produktu leczniczego Cholib i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) lub produktów leczniczych zawierających niacynę powinni dokładnie rozważyć potencjalne korzyści w stosunku do możliwych zagrożeń oraz skrupulatnie monitorować pacjentów, czy nie występują jakiegokolwiek objawy podmiotowe i przedmiotowe bólu, tkliwości lub osłabienia mięśni, szczególnie w pierwszych miesiącach terapii oraz w okresach, w których zwiększane są dawki któregośkolwiek ze stosowanych produktów leczniczych.

Kwas fusydowy

Ryzyko rozwoju miopatii, w tym rabdomiolizy, może być zwiększone podczas równoczesnego ogólnoustrojowego stosowania kwasu fusydowego ze statynami. Jednoczesne podawanie tych leków może powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu. Mechanizm tej interakcji (ani farmakodynamiczny, ani farmakokinetyczny) jest dotąd nieznan. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym zgonu) u pacjentów otrzymujących produkty lecznicze w tym skojarzeniu.

Jeżeli leczenie kwasem fusydowym jest konieczne, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Cholib na czas leczenia kwasem fusydowym (patrz również punkt 4.4).

Sok grejpfrutowy

Sok grejpfrutowy hamuje aktywność CYP 3A4. Równoczesne spożywanie dużych ilości (ponad 1 litr na dobę) soku grejpfrutowego i symwastatyny powodowało siedmiokrotne zwiększenie ekspozycji osoczowej na kwas symwastatyny. Spożycie 240 ml soku grejpfrutowego rano i symwastatyny wieczorem także powodowało zwiększenie ekspozycji osoczowej na kwas symwastatyny o 1,9 raza. Dlatego też należy unikać spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia produktem leczniczym Cholib.

Kolchicina

Zgłaszano przypadki miopatii i rabdomiolizy podczas równoczesnego podawania kolchicyny z symwastatyną u pacjentów z niewydolnością nerek. Dlatego też zaleca się ściśle monitorowanie parametrów klinicznych u takich pacjentów przyjmujących kolchicynę i produkt leczniczy Cholib.

Antagoniści witaminy K

Fenofibrat i symwastatyna nasilają działanie antagonistów witaminy K i mogą zwiększać ryzyko krwawienia. Zaleca się zmniejszyć dawkę tych doustnych leków przeciwzakrzepowych o około jedną trzecią na początku terapii, a następnie stopniowo ją dostosowywać w zależności od wartości wskaźnika INR (ang. international normalised ratio). Wartość INR należy oznaczać przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Cholib oraz wystarczająco często na wczesnym etapie terapii, by upewnić się, że wartość ta nie ulega istotnym zmianom. Po udokumentowaniu stabilności wartości INR można monitorować ten parametr w odstępach czasu zazwyczaj zalecanych dla pacjentów stosujących doustne leki przeciwzakrzepowe tego typu. W przypadku zmiany dawki lub przerwania podawania produktu leczniczego Cholib należy powtórzyć tę procedurę. Leczenie produktem leczniczym Cholib nie wiązało się z krwawieniem u pacjentów nieprzyjmujących leków przeciwzakrzepowych.

Glitazony

Podczas równoczesnego podawania fenofibratu i glitazonów odnotowano nieliczne przypadki przemijającego, paradoksalnego zmniejszenia stężenia HDL-C. Dlatego też zaleca się monitorowanie stężenia HDL-C podczas równoczesnego podawania produktu leczniczego Cholib z glitazonem oraz przerwanie jednej z tych terapii, jeśli stężenie HDL-C jest za małe.

Ryfampicyna

Ryfampicyna jest silnym induktorem CYP 3A4 zaburzającym metabolizm symwastatyny, dlatego u pacjentów długotrwale leczonych ryfampicyną (np. leczenie gruźlicy) może zmniejszyć się skuteczność symwastatyny. U zdrowych ochotników ekspozycja osoczowa na kwas symwastatyny zmniejszyła się o 93% podczas równoczesnego podawania ryfampicyny.

Wpływ na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Fenofibrat i symwastyna nie są inhibitorami ani induktorami CYP 3A4. Dlatego też nie oczekuje się, by produkt leczniczy Cholib wpływał na stężenie w osoczu substancji metabolizowanych przez CYP 3A4.

Fenofibrat i symwastyna nie są inhibitorami CYP 2D6, CYP 2E1 ani CYP 1A2. Fenofibrat jest łagodnym/umiarkowanym inhibitorem CYP 2C9 oraz słabym inhibitorem CYP 2C19 i CYP 2A6.

U pacjentów, którzy stosują produkt leczniczy Cholib w skojarzeniu z lekami metabolizowanymi przez CYP 2C19, CYP 2A6, a zwłaszcza CYP 2C9 i o wąskim indeksie terapeutycznym, należy prowadzić skrupulatne monitorowanie, a w razie potrzeby zaleca się dostosowanie dawek tych leków.

Interakcja między symwastatyną a fenofibratem

Wpływ wielokrotnego podawania fenofibratu na farmakokinetykę pojedynczej dawki lub wielokrotnych dawek symwastatyny badano u zdrowych uczestników w dwóch niewielkich badaniach klinicznych (n=12), a następnie w jednym większym badaniu klinicznym (n=85).

W jednym badaniu klinicznym AUC kwasu symwastatyny, głównego metabolitu symwastatyny, było zmniejszone o 42% (90% CI 24% – 56%), gdy pojedynczą dawkę 40 mg symwastatyny wielokrotnie podawano w skojarzeniu z fenofibratem w dawce 160 mg. W innym badaniu klinicznym [Bergman i wsp., 2004] wielokrotne podawanie symwastatyny w dawce 80 mg w skojarzeniu z fenofibratem w dawce 160 mg prowadziło do zmniejszenia wartości AUC kwasu symwastatyny o 36% (90% CI 30% – 42%). W większym badaniu klinicznym zaobserwowano obniżenie wartości AUC kwasu symwastatyny o 21% (90% CI 14% – 27%) po wielokrotnym podawaniu symwastatyny w dawce 40 mg w skojarzeniu z fenofibratem w dawce 145 mg wieczorem. Wynik nie był znacząco różny w porównaniu ze zmniejszeniem wartości AUC kwasu symwastatyny o 29% (90% CI 22% – 35%) zaobserwowanym w przypadku podawania symwastatyny w dawce 40 mg wieczorem w skojarzeniu z fenofibratem w dawce 145 mg rano (z zachowaniem 12-godzinnej przerwy).

Nie badano, czy fenofibrat wpływa na inne czynne metabolity symwastatyny.

Dokładny mechanizm tej interakcji nie jest znany. Na podstawie dostępnych danych klinicznych można stwierdzić, że wpływ na zmniejszenie stężenia LDL-C nie jest znacząco różny od wpływu obserwowanego w przypadku monoterapii symwastatyną, jeśli stężenie LDL-C jest odpowiednio kontrolowane w momencie rozpoczęcia leczenia.

Wielokrotne podawanie symwastatyny w dawce 40 mg lub 80 mg (największa zarejestrowana dawka) nie wpływało na stężenie kwasu fenofibrynowego w osoczu w stanie stacjonarnym.

W tabeli poniżej podsumowano zalecenia dotyczące przepisywania substancji wchodzących w interakcje (patrz także punkty 4.2 i 4.3).

Substancje wchodzące w interakcje	Zalecenia dotyczące przepisywania
Silne inhibitory CYP 3A4: Itrakonazol Ketokonazol Flukonazol Pozakonazol Erytromycyna Klarytromycyna Telitromycyna Inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir) Nefazodon	Przeciwwskazanie do stosowania z produktem leczniczym Cholib.

Substancje wchodzące w interakcje	Zalecenia dotyczące przepisywania
Danazol Cyklosporyna	Przeciwwskazanie do stosowania z produktem leczniczym Cholib.
Gemfibrozyl, inne statyny i fibraty	Przeciwwskazanie do stosowania z produktem leczniczym Cholib.
Amiodaron Werapamil Diltiazem Amlodypina	Nie przekraczać jednej dawki produktu leczniczego Cholib 145 mg/20 mg na dobę, chyba że korzyści kliniczne przewyższają ryzyko.
Elbaswir Grazoprewir	Nie przekraczać jednej dawki produktu leczniczego Cholib 145 mg/20 mg na dobę.
Glekaprewir Pibrentaswir	Przeciwwskazanie do stosowania z produktem leczniczym Cholib.
Niacyna (kwas nikotynowy) ≥ 1 g/dobę	Unikać podawania z produktem leczniczym Cholib, chyba że korzyści kliniczne przewyższają ryzyko. Monitorować wszelkie objawy podmiotowe i przedmiotowe bólu, tkliwości lub osłabienia mięśni u pacjentów.
Kwas fusydowy	Należy dokładnie monitorować stan pacjentów. Można rozważyć czasowe przerwanie leczenia produktem leczniczym Cholib.
Sok grejpfrutowy	Unikać podczas przyjmowania produktu leczniczego Cholib.
Antagoniści witaminy K	Dostosować dawkę tych doustnych leków przeciwzakrzepowych w zależności od wartości wskaźnika INR.
Glitazony	Monitorować stężenie HDL-C oraz zakończyć jedną z terapii (glitazonem lub produktem leczniczym Cholib), jeśli stężenie HDL-C jest za małe.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Cholib

Symwastatyna jest przeciwwskazana do stosowania w okresie ciąży (patrz dalej), dlatego produkt leczniczy Cholib także jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Fenofibrat

Brak jest dostatecznych danych dotyczących stosowania fenofibratu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały embriotoksyczne działanie dawek wywołujących toksyczność u matki (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane. Dlatego też fenofibrat należy stosować w okresie ciąży wyłącznie po przeprowadzeniu starannej oceny korzyści/ryzyka.

Symwastatyna

Symwastatyna jest przeciwwskazana do stosowania w okresie ciąży. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży. Leczenie matki symwastatyną może spowodować zmniejszenie stężenia mewalonianu (prekursora biosyntezy cholesterolu) u płodu. Z tego powodu nie wolno stosować symwastatyny u kobiet, które są w ciąży, starają się zajść w ciążę lub podejrzewają, że są w ciąży. Leczenie symwastatyną należy przerwać na czas trwania ciąży lub do momentu określenia, że kobieta nie jest w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fenofibrat, symwastatyna i (lub) ich metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dlatego też stosowanie produktu leczniczego Cholib jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

U zwierząt obserwowano przemijający wpływ na płodność (patrz punkt 5.3).

Brak danych klinicznych dotyczących płodności podczas stosowania produktu leczniczego Cholib.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Fenofibrat nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Po wprowadzeniu symwastatyny do obrotu rzadko zgłaszano zawroty głowy. To działanie niepożądane należy brać pod uwagę w przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn podczas leczenia produktem leczniczym Cholib.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi działaniami leków (ang. adverse drug reactions, ADR) podczas leczenia produktem leczniczym Cholib są: zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zakażenie górnych dróg oddechowych, zwiększona liczba płytek krwi, zapalenie żołądka i jelit oraz zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Podczas czterech trwających 24 tygodnie badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą 1237 pacjentów stosowało terapię skojarzoną fenofibratem i symwastatyną. W analizie danych zebranych z tych 4 badań odsetek przypadków przerwania leczenia ze względu na działania niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia wyniósł 5,0% (51 spośród 1012 pacjentów) po 12 tygodniach terapii fenofibratem i symwastatyną w dawkach 145 mg/20 mg na dobę oraz 1,8% (4 spośród 225 pacjentów) po 12 tygodniach terapii fenofibratem i symwastatyną w dawkach 145 mg/40 mg na dobę.

Działania niepożądane występujące w trakcie terapii, które zgłaszano u pacjentów stosujących fenofibrat w skojarzeniu z symwastatyną, wyszczególniono poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz w zależności od częstości występowania.

Działania niepożądane produktu leczniczego Cholib są zgodne ze znanymi działaniami dwóch substancji czynnych: fenofibratu i symwastatyny.

Częstości występowania działań niepożądanych określono według następującej klasyfikacji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane stwierdzone podczas jednoczesnego stosowania fenofibratu i symwastatyny (produkt leczniczy Cholib)

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie żołądka i jelit	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zwiększona liczba płytek krwi	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Często
Zaburzenia	Zapalenie skóry i wyprysk	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
skóry i tkanki podskórnej		
Badania diagnostyczne	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (patrz punkty 4.3 i 4.4)	Bardzo często

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi: u 10% pacjentów wystąpiło zwiększenie stężenia kreatyniny w porównaniu z wartościami początkowymi o ponad 30 $\mu\text{mol/l}$ w czasie równoczesnego podawania fenofibratu i symwastatyny w porównaniu z 4,4% w przypadku monoterapii statyną. U 0,3% pacjentów leczonych fenofibratem w skojarzeniu z symwastatyną wystąpiły klinicznie istotne zwiększenia stężenia kreatyniny do wartości $>200 \mu\text{mol/l}$.

Dodatkowe informacje o poszczególnych substancjach czynnych wchodzących w skład produktu złożonego.

Poniżej wymieniono dodatkowe działania niepożądane związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających symwastatynę lub fenofibrat, które obserwowano w badaniach klinicznych oraz zgłaszano po wprowadzeniu produktów do obrotu i które mogą występować w czasie stosowania produktu leczniczego Cholib. Kategorie częstości występowania są podane na podstawie informacji zamieszczonych w Charakterystykach Produktu Leczniczego dla symwastatyny i fenofibratu dostępnych w UE.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane (fenofibrat)	Działania niepożądane (symwastatyna)	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszone stężenie hemoglobiny, zmniejszona liczba białych krwinek		Rzadko
		Niedokrwistość	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość		Rzadko
		Anafilaksja	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Cukrzyca****	Nieznana
Zaburzenia psychiczne		Bezsennosc	Bardzo rzadko
		Zaburzenia snu, w tym koszmary senne, depresja	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy		Niezbyt często
		Parestezje, zawroty głowy, neuropatia obwodowa	Rzadko
		Zaburzenia/utrata pamięci	Rzadko
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Choroba zakrzepowozatorowa (zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich)*		Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Śródmiąższowa choroba płuc	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Objawy podmiotowe i przedmiotowe w obrębie żołądka i jelit		Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane (fenofibrat)	Działania niepożądane (symwastatyna)	Częstość występowania
	(ból w jamie brzusznej, nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia)		
	Zapalenie trzustki*		Niezbyt często
		Zaparcia, niestrawność	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz		Często
	Kamica żółciowa		Niezbyt często
	Powikłania kamicy żółciowej (np. zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych, kolka żółciowa itp.)		Nieznana
		Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	Rzadko
		Zapalenie wątroby, żółtaczką Niewydolność wątroby	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Ciężkie reakcje skórne (np. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczno-rozplywna martwica naskórka itp.)		Nieznana
	Nadwrażliwość skóry (np. wysypka, świąd, pokrzywka)		Niezbyt często
	Łysienie		Rzadko
	Reakcje nadwrażliwości na światło		Rzadko
		Zespół nadwrażliwości***	Rzadko
		Polekowe zmiany liszajowate	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zaburzenia układu mięśniowego (np. ból mięśni, zapalenie mięśni, kurcze mięśni i osłabienie)		Niezbyt często
	Rabdomioliza z niewydolnością nerek lub bez niewydolności (patrz punkt 4.4)		Rzadko
		Miopatia** Tendinopatia Immunozależna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4)	Rzadko Nieznana
		Zerwanie mięśni	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia czynności seksualnych		Niezbyt często
		Zaburzenia erekcji	Nieznana
		Ginekomastia	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne		Astenia	Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane (fenofibrat)	Działania niepożądane (symwastatyna)	Częstość występowania
i stany w miejscu podania			
Badania diagnostyczne	Zwiększone stężenie homocysteiny we krwi (patrz punkt 4.4)*****		Bardzo często
	Zwiększone stężenie mocznika we krwi		Rzadko
		Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	Rzadko
		Zwiększona aktywność kinazy kreatynowej we krwi	Rzadko
		Zwiększone stężenie hemoglobiny glikowanej	Nieznana
	Zwiększone stężenie glukozy we krwi	Nieznana	

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie trzustki

* W badaniu FIELD – randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, które prowadzono u 9795 pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 – stwierdzono statystycznie istotne zwiększenie liczby przypadków zapalenia trzustki u pacjentów stosujących fenofibrat w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo (0,8% w porównaniu z 0,5%; p = 0,031).

Zakrzep z zatorami

* W badaniu FIELD odnotowano istotny statystycznie wzrost zapadalności na zatorowość płucną (0,7%, tj. 32/4900 pacjentów w grupie placebo w porównaniu z 1,1%, tj. 53/4895 pacjentów w grupie stosującej fenofibrat; p = 0,022) oraz nieistotne statystycznie zwiększenie częstości występowania zakrzepicy żył głębokich (1,0%, tj. 48/4900 pacjentów stosujących placebo w porównaniu z 1,4%, tj. 67/4895 pacjentów stosujących fenofibrat; p = 0,074).

Miopatia

** W jednym z badań klinicznych miopatia często występowała u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 80 mg na dobę w porównaniu z pacjentami leczonymi dawką 20 mg na dobę (odpowiednio 1,0% w porównaniu z 0,02%).

Zespół nadwrażliwości

*** Rzadko zgłaszano jawny zespół nadwrażliwości obejmujący niektóre z następujących cech: obrzęk naczynioruchowy, zespół toczniopodobny, polimialgia reumatyczna, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie naczyń, małopłytkowość, eozynofilia, podwyższony odczyn Biernackiego (OB), zapalenie i ból stawów, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, gorączka, nagłe zaczerwienienie twarzy, duszność i złe samopoczucie.

Cukrzyca

**** Cukrzyca: pacjentów z grupy ryzyka (stężenie glukozy na czczo: 5,6–6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie) należy monitorować zarówno klinicznie, jak i biochemicznie, zgodnie z krajowymi wytycznymi.

Zwiększone stężenie homocysteiny we krwi

***** W badaniu FIELD średnie zwiększenie stężenia homocysteiny we krwi u pacjentów leczonych fenofibratem wynosiło 6,5 μmol/l i było przemijające po przerwaniu leczenia fenofibratem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Cholib

Nie jest znane żadne specyficzne antidotum. W razie podejrzenia przedawkowania należy zapewnić leczenie objawowe i odpowiednie działania wspomagające, w zależności od potrzeb.

Fenofibrat

Zgłaszano jedynie niepotwierdzone przypadki przedawkowania fenofibratu. W większości przypadków nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania. Fenofibratu nie można usunąć za pomocą hemodializy.

Symwastatyna

Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania symwastatyny. Maksymalna przyjęta dawka wyniosła 3,6 g. Stan wszystkich pacjentów wrócił do normy bez następstw. Nie istnieje specyficzne leczenie w razie przedawkowania. W takiej sytuacji należy podjąć działania wspomagające i objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: substancje modyfikujące stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG CoA w skojarzeniu z innymi substancjami modyfikującymi stężenie lipidów, kod ATC: C10BA04

Mechanizm działania

Fenofibrat

Fenofibrat to pochodna kwasu fibrynowego działająca w sposób modyfikujący stężenie lipidów u ludzi za pośrednictwem aktywacji receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów alfa (ang. peroxisome proliferator activated receptor type alpha, PPAR α).

Poprzez aktywację PPAR α fenofibrat aktywuje wytwarzanie lipazy lipoproteinowej i zmniejsza wytwarzanie apoproteiny CIII. Aktywacja PPAR α powoduje też zwiększenie syntezy apoprotein AI i AII.

Symwastatyna

Symwastatyna będąca nieaktywnym laktone jest hydrolizowana w wątrobie do odpowiedniej aktywnej postaci beta-hydroksykwasu, który wykazuje silne działanie hamujące reduktazę HMG-CoA (reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA). Enzym ten katalizuje przekształcenie HMG-CoA do mewalonianu, co stanowi wczesny etap biosyntezy cholesterolu ograniczający jej szybkość.

Cholib

Produkt leczniczy Cholib zawiera fenofibrat i symwastatynę — substancje różniące się sposobem działania, jak opisano powyżej.

Działanie farmakodynamiczne

Fenofibrat

W badaniach dotyczących wpływu fenofibratu na frakcje lipoprotein stwierdzono zmniejszone stężenia LDL-C i VLDL-C. Stężenia HDL-C są często zwiększone. Stężenia TG przenoszonych przez LDL i VLDL są zmniejszone. W wyniku tego następuje zmniejszenie stosunku lipoprotein o małej i bardzo małej gęstości do lipoprotein o dużej gęstości.

Ponadto fenofibrat ma działanie urykozuryczne (wpływa na zwiększenie wydalania kwasu moczowego) prowadzące do zmniejszenia stężenia kwasu moczowego o około 25%.

Symwastatyna

Wykazano, że symwastatyna zmniejsza zarówno normalne, jak i podwyższone stężenie LDL-C. Frakcja LDL powstaje z lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL) i jest katabolizowana głównie przez receptor o wysokim powinowactwie do LDL. Mechanizm działania symwastatyny zmniejszającego stężenie LDL może obejmować zarówno zmniejszenie stężenia VLDL-C, jak i indukcję receptora LDL, prowadząc do zmniejszenia wytwarzania i nasilenia katabolizmu LDL-C. Podczas leczenia symwastatyną dochodzi też do znacznego zmniejszenia stężenia apolipoproteiny B. Ponadto symwastatyna w umiarkowanym stopniu zwiększa stężenie HDL-C i zmniejsza stężenie TG w osoczu. W wyniku tych zmian zmniejsza się stosunek całkowitego cholesterolu do HDL-C oraz stosunek LDL-C do HDL-C.

Cholib

Odpowiednie działania symwastatyny i fenofibratu uzupełniają się wzajemnie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Cholib

W ramach programu badań klinicznych przeprowadzono 4 kluczowe badania kliniczne. Ogółem 7583 pacjentów z mieszaną dyslipidemią rozpoczęło trwający 6 tygodni okres wstępnego leczenia statynami. Z tej grupy 2474 pacjentów zostało losowo przypisanych do leczenia trwającego 24 tygodnie. 1237 pacjentów stosowało fenofibrat w skojarzeniu z symwastatyną, a 1230 – monoterapię statyną. W obu przypadkach produkty lecznicze podawano wieczorem.

Zastosowane rodzaj i dawka statyny:

Badanie	6 tygodni okresu wstępnej terapii statyną	Od tygodnia 0 do tygodnia 12		Od tygodnia 12 do tygodnia 24	
		Monoterapia statyną	Fenofibrat w skojarzeniu z symwastatyną	Monoterapia statyną	Fenofibrat w skojarzeniu z symwastatyną
0501	symwastatyna 20 mg	symwastatyna 40 mg	symwastatyna 20 mg	symwastatyna 40 mg	symwastatyna 40 mg
0502	symwastatyna 40 mg	symwastatyna 40 mg	symwastatyna 40 mg	symwastatyna 40 mg	symwastatyna 40 mg
0503	atorwastatyna 10 mg	atorwastatyna 10 mg	symwastatyna 20 mg	atorwastatyna 20 mg	symwastatyna 40 mg
0504	prawastatyna 40 mg	prawastatyna 40 mg	symwastatyna 20 mg	prawastatyna 40 mg	symwastatyna 40 mg

Cholib 145/40

W badaniu 0502 oceniano stosowanie produktu złożonego zawierającego fenofibrat i symwastatynę oraz komparatora (statyny) przez trwający 24 tygodnie okres obserwacji z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. Pierwszorzędowym kryterium skuteczności była przewaga stosowania fenofibratu w dawce 145 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 40 mg w porównaniu do monoterapii symwastatyną w dawce 40 mg mierzona jako stopień zmniejszenia stężenia TG i LDL-C oraz zwiększenia stężenia HDL-C w ciągu 12 tygodni.

Po 12 i 24 tygodniach podawania fenofibratu w dawce 145 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 40 mg (F145/S40) wykazano jego przewagę w stosunku do symwastatyny w dawce 40 mg (S40) w zmniejszaniu stężenia TG oraz zwiększaniu stężenia HDL-C.

Wykazano przewagę skojarzenia F145/S40 w zmniejszaniu stężenia LDL-C tylko w przypadku leczenia trwającego 24 tygodnie, począwszy od nieznaczącego statystycznie zmniejszenia stężenia

LDL-C o dodatkowe 1,2% po 12 tygodniach leczenia, a kończąc na znaczącym statystycznie zmniejszeniu stężenia LDL-C o 7,2% po 24 tygodniach leczenia.

Procentowa zmiana stężenia TG, LDL-C i HDL-C po 12 i 24 tygodniach leczenia w odniesieniu do wartości początkowej Pełna analiza pacjentów				
Parametr lipidowy (mmol/l)	Fenofibrat 145 mg + symwastatyna 40 mg (N=221)	Symwastatyna 40 mg (N=219)	Porównanie leczenia*	Wartość p
Po 12 tygodniach	Średnia procentowa zmiana (SD)			
TG	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
LDL-C	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
HDL-C	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
Po 24 tygodniach	Średnia procentowa zmiana (SD)			
TG	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
LDL-C	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
HDL-C	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

*Porównanie leczenia na podstawie różnicy między średnimi wyznaczonymi metodą najmniejszych kwadratów dla skojarzenia fenofibrat 145 mg + symwastatyna 40 mg oraz monoterapii symwastatyną 40 mg przy 95% przedziale ufności (ang. confidence interval, CI).

Wartości kluczowych parametrów biologicznych po 24 tygodniach leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Wykazano znaczącą statystycznie przewagę skojarzenia F145/S40 w zakresie wszystkich parametrów biologicznych, z wyjątkiem zwiększenia stężenia Apo AI.

Analiza kowariancji (ang. analysis of covariance, ANCOVA) procentowej zmiany stężenia TC, nie-HDL-C, Apo AI, Apo B, Apo B/Apo AI i fibrynogenu po 24 tygodniach leczenia w odniesieniu do wartości początkowej Pełna analiza pacjentów					
Parametr	Grupa leczenia	N	Estymator średniej (SD)*	Porównanie leczenia*	Wartość p
TC (mmol/l)	Fenofibrat 145 mg + symwastatyna 40 mg Symwastatyna 40 mg	213 203	-4,95 (18,59) 1,69 (20,45)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
Nie-HDL-C (mmol/l)	Fenofibrat 145 mg + symwastatyna 40 mg Symwastatyna 40 mg	213 203	-7,62 (23,94) 2,52 (26,42)	-10,33 (-14,94; -5,72)	<0,001
Apo AI (g/l)	Fenofibrat 145 mg + symwastatyna 40 mg Symwastatyna 40 mg	204 194	5,79 (15,96) 4,02 (13,37)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084
Apo B (g/l)	Fenofibrat 145 mg + symwastatyna 40 mg Symwastatyna 40 mg	204 194	-2,95 (21,88) 6,04 (26,29)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
Apo B/Apo AI	Fenofibrat 145 mg + symwastatyna 40 mg Symwastatyna 40 mg	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
Fibrynogen (g/l)	Fenofibrat 145 mg + symwastatyna 40 mg Symwastatyna 40 mg	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

*Porównanie leczenia na podstawie różnicy między średnimi wyznaczonymi metodą najmniejszych kwadratów dla skojarzenia fenofibrat 145 mg + symwastatyna 40 mg oraz monoterapii symwastatyną 40 mg przy 95% przedziale ufności. Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean, LS*);

SD — odchylenie standardowe (ang. *standard deviation, SD*).

Cholib 145/20

W badaniu 0501 oceniano stosowanie produktu złożonego zawierającego fenofibrat i symwastatynę w dwóch różnych dawkach w porównaniu do monoterapii symwastatyną w dawce 40 mg przez trwający 24 tygodnie okres obserwacji z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. Pierwszorzędowym kryterium skuteczności była przewaga stosowania fenofibratu w dawce 145 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 20 mg w porównaniu do monoterapii symwastatyną w dawce 40 mg mierzona jako stopień zmniejszenia stężenia TG i zwiększenia stężenia HDL-C, jak również nie mniejsza skuteczność zmniejszania stężenia LDL-C w ciągu 12 tygodni.

Średnia procentowa zmiana po 12 tygodniach leczenia w odniesieniu do wartości początkowej				
Pełna analiza pacjentów				
Parametr	Fenofibrat 145 mg + symwastatyna 20 mg (N=493) Średnia (SD)	Symwastatyna 40 mg (N=505) Średnia (SD)	Porównanie leczenia*	Wartość p
TG (mmol/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
LDL-C (mmol/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	Nie dotyczy
HDL-C (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
TC (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Nie-HDL-C (mmol/l)	-9,79 (21,32)	-9,79 (20,14)	-0,11 (-2,61; 2,39)	0,931
Apo AI (g/l)	3,97 (13,15)	0,94 (13,03)	2,98 (1,42; 4,55)	<0,001
Apo B (g/l)	-6,52 (21,12)	-7,97 (17,98)	1,22 (-1,19; 3,63)	0,320
Apo B/Apo AI	-8,49 (24,42)	-7,94 (18,96)	-0,73 (-3,44; 1,97)	0,595
Fibrynogen (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

*Porównanie leczenia na podstawie różnicy między średnimi wyznaczonymi metodą najmniejszych kwadratów dla skojarzenia fenofibrat 145 mg + symwastatyna 20 mg oraz monoterapii symwastatyną 40 mg przy 95% przedziale ufności.

Po pierwszych 12 tygodniach leczenia wykazano przewagę stosowania fenofibratu w dawce 145 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 20 mg w stosunku do monoterapii symwastatyną w dawce 40 mg w zakresie zmniejszania stężenia TG i zwiększania stężenia HDL-C, ale terapia skojarzona nie spełniła kryterium nie mniejszej skuteczności zmniejszania stężenia LDL-C. Wykazano znaczącą statystycznie przewagę stosowania fenofibratu w dawce 145 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 20 mg w stosunku do monoterapii symwastatyną w dawce 40 mg w zakresie zwiększania stężenia Apo AI oraz zmniejszania stężenia fibrynogenu.

Badanie dodatkowe

Badanie ACCORD (ang. *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) było randomizowanym badaniem kontrolowanym placebo z udziałem 5518 pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 i leczonych fenofibratem jako uzupełnieniem symwastatyny. Nie wykazano żadnej istotnej różnicy między leczeniem fenofibratem z symwastatyną a monoterapią symwastatyną w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego złożonego z niezakończonym zgonem zawału mięśnia sercowego, niezakończonym zgonem udaru oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [hazard względny (ang. *hazard ratio, HR*): 0,92; CI 95%: 0,79–1,08; p = 0,32; bezwzględne zmniejszenie ryzyka: 0,74%]. We wstępnie określonej podgrupie pacjentów z dyslipidemią zdefiniowanej jako grupa osób mieszcząca się na początku badania w najniższym tercylu HDL-C (≤ 34 mg/dl lub 0,88 mmol/l) oraz w najwyższym tercylu TG (≥ 204 mg/dl lub 2,3 mmol/l) wykazano względne zmniejszenie występowania złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego o 31% przy stosowaniu fenofibratu i symwastatyny w porównaniu z symwastatyną w monoterapii [hazard względny (HR): 0,69; CI 95%: 0,49–0,97; p = 0,03; bezwzględne zmniejszenie ryzyka: 4,95%].

W innej analizie wstępnie określonych podgrup wykryto statystycznie istotną interakcję terapii w zależności od płci ($p = 0,01$), co wskazuje na możliwe korzyści terapii skojarzonej u mężczyzn ($p = 0,037$) przy potencjalnie zwiększonym ryzyku wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego u kobiet leczonych terapią skojarzoną w porównaniu z monoterapią symwastatyną ($p = 0,069$). Nie zaobserwowano tego we wcześniej wymienionej podgrupie pacjentów z dyslipidemią, ale nie stwierdzono też wyraźnych dowodów na korzyści terapeutyczne u kobiet z dyslipidemią leczonych fenofibratem z symwastatyną i nie można wykluczyć możliwych szkodliwych oddziaływań w tej podgrupie.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Cholib we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przypadku złożonej dyslipidemii (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stosunki średnich geometrycznych i 90% przedziały ufności obliczone w celu porównania wartości AUC, AUC(0-t) i maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) metabolitów czynnych – kwasu fenofibrynowego i kwasu symwastatyny – po podaniu tabletek złożonego produktu leczniczego Cholib 145 mg/20 mg (ang. fixed dose combination) oraz po podaniu osobno tabletek fenofibratu w dawce 145 mg i symwastatyny w dawce 20 mg, zgodnie ze schematem zastosowanym w programie badań klinicznych, mieściły się w zakresie biorównoważności wynoszącym 80–125%.

Średnia geometryczna maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) nieaktywnej macierzystej symwastatyny wynosiła 2,7 ng/ml w przypadku tabletek złożonego produktu leczniczego Cholib 145 mg/20 mg i 3,9 ng/ml w przypadku podawania osobno tabletek fenofibratu w dawce 145 mg i symwastatyny w dawce 20 mg, zgodnie ze schematem zastosowanym w programie badań klinicznych.

Stosunki średnich geometrycznych i 95% przedziały ufności obliczone w celu porównania wartości AUC i AUC(0-t) symwastatyny po podaniu tabletek złożonego produktu leczniczego Cholib 145 mg/20 mg oraz po jednoczesnym podaniu osobno tabletek fenofibratu w dawce 145 mg i symwastatyny w dawce 20 mg, zgodnie ze schematem zastosowanym w programie badań klinicznych mieściły się w zakresie biorównoważności wynoszącym 80–125%.

Wchłanianie

Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) fenofibratu występuje w ciągu 2–4 godzin po podaniu doustnym. U każdej osoby stężenie w osoczu jest stabilne w trakcie kontynuowania leczenia.

Fenofibrat nie rozpuszcza się w wodzie i należy go przyjmować z posiłkiem, aby ułatwić jego wchłanianie. Zastosowanie fenofibratu mikronizowanego i technologii NanoCrystal® przy wytwarzaniu tabletek fenofibratu 145 mg powoduje zwiększenie wchłaniania leku.

W przeciwieństwie do wcześniejszych postaci fenofibratu maksymalne stężenie w osoczu i całkowita ekspozycja dla tej postaci leku nie zależą od przyjmowania pokarmu.

Badanie wpływu pokarmu dotyczące podawania tej postaci tabletek fenofibratu w dawce 145 mg zdrowym mężczyznom i kobietom na czczo oraz po posiłku bogatym w tłuszcze wykazało, że ekspozycja (wartości AUC i C_{max}) na kwas fenofibrynowy nie zależy od pokarmu. Dlatego fenofibrat zawarty w produkcie leczniczym Cholib może być przyjmowany niezależnie od posiłków.

Badania parametrów kinetycznych po podaniu pojedynczej dawki i w trakcie kontynuowania leczenia wykazały, że nie dochodzi do kumulacji produktu leczniczego.

Symwastatyna jest nieaktywnym laktonem szybko hydrolizowanym *in vivo* do odpowiedniego beta-hydroksykwasu — silnego inhibitora reduktazy HMG-CoA. Hydroliza zachodzi głównie w wątrobie. Jej tempo w osoczu ludzkim jest bardzo wolne.

Symwastatyna jest dobrze wchłaniana i w dużym stopniu podlega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę. Jego stopień zależy od przepływu krwi przez ten narząd. Wątroba stanowi główne miejsce działania postaci czynnej. Jak stwierdzono, dostępność beta-hydroksykwasu w krążeniu ustrojowym po doustnym podaniu symwastatyny wynosi mniej niż 5% dawki. Maksymalne stężenie w osoczu czynnych inhibitorów jest osiągane ok. 1–2 godziny po podaniu symwastatyny. Równoczesne przyjmowanie pokarmów nie wpływa na wchłanianie.

Farmakokinetyka po podaniu jednorazowym i wielokrotnym symwastatyny dowodzi, że wielokrotnym podaniu dawki nie dochodzi do kumulacji produktu leczniczego po podaniu wielokrotnym.

Dystrybucja

Kwas fenofibrynowy silnie (w ponad 99%) wiąże się z albuminami w osoczu. Stopień wiązania symwastatyny i jej czynnego metabolitu z białkami wynosi >95%.

Metabolizm i eliminacja

Po podaniu doustnym fenofibrat jest szybko hydrolizowany przez esterazy do aktywnego metabolitu - kwasu fenofibrynowego. W osoczu nie można wykryć niezmienionego fenofibratu. Fenofibrat nie stanowi substratu dla CYP 3A4. Nie dochodzi do metabolizmu w mikrosomach wątroby.

Lek jest wydalany głównie z moczem. Praktycznie cały lek jest eliminowany w ciągu 6 dni. Fenofibrat jest wydalany głównie w postaci kwasu fenofibrynowego oraz jego koniugatu glukuronidowego. U pacjentów w podeszłym wieku pozorny całkowity klirens osoczowy kwasu fenofibrynowego nie zmienia się.

Badania parametrów kinetycznych po podaniu pojedynczej dawki i w warunkach ciągłej terapii wykazały, że nie dochodzi do kumulacji leku. Kwas fenofibrynowy nie jest eliminowany podczas hemodializy.

Średni okres półtrwania w osoczu: okres półtrwania eliminacji kwasu fenofibrynowego z osocza wynosi około 20 godzin.

Symwastatyna jest substratem CYP 3A4 oraz transportera wypływu BCRP (białko oporności raka piersi, ang. breast cancer resistant protein). Symwastatyna jest aktywnie wychwytywana przez hepatocyty przez nośnik OATP1B1. Głównymi metabolitami symwastatyny obecnymi w ludzkim osoczu są beta-hydroksykwas oraz 4 dodatkowe metabolity czynne. Po doustnym podaniu człowiekowi dawki symwastatyny znakowanej radioaktywnie 13% radioaktywności było wydalone z moczem, a 60% z kałem w ciągu 96 godzin. Ilość odzysku w kale jest równa równoważnikom wchłoniętego produktu leczniczego wydalanym z żółcią oraz niewchłoniętemu produktowi leczniczemu. Okres półtrwania metabolitu – beta-hydroksykwasu – po dożylnym wstrzyknięciu wynosi średnio 1,9 godziny. Przeciętnie jedynie 0,3% dawki podanej dożylnie było wydalone z moczem w postaci inhibitorów.

Wpływ wielokrotnego podawania fenofibratu na farmakokinetykę pojedynczej dawki lub wielokrotnych dawek symwastatyny badano u zdrowych uczestników w dwóch niewielkich badaniach klinicznych (n=12), a następnie jednym większym badaniem klinicznym (n=85).

W jednym badaniu klinicznym AUC kwasu symwastatyny będącego głównym czynnym metabolitem symwastatyny, było zmniejszone o 42% (90% CI 24% – 56%), gdy pojedynczą dawkę 40 mg symwastatyny wielokrotnie podawano w skojarzeniu z fenofibratem w dawce 160 mg. W innym badaniu klinicznym [Bergman i wsp., 2004] wielokrotne podawanie symwastatyny w dawce 80 mg w skojarzeniu z fenofibratem w dawce 160 mg prowadziło do zmniejszenia wartości AUC kwasu symwastatyny o 36% (90% CI 30% – 42%). W większym badaniu klinicznym zaobserwowano obniżenie wartości AUC kwasu symwastatyny o 21% (90% CI 14% – 27%) po wielokrotnym podawaniu symwastatyny w dawce 40 mg w skojarzeniu z fenofibratem w dawce 145 mg wieczorem. Wynik nie był znacząco różny w porównaniu ze zmniejszeniem wartości AUC kwasu symwastatyny

o 29% (90% CI 22% – 35%) zaobserwowanym w przypadku podawania symwastatyny w dawce 40 mg wieczorem w skojarzeniu z fenofibratem w dawce 145 mg rano (z zachowaniem 12-godzinnego odstępu).

Nie badano, czy fenofibrat wpływa na inne czynne metabolity symwastatyny.

Dokładny mechanizm tej interakcji nie jest znany. Na podstawie dostępnych danych klinicznych można stwierdzić, że wpływ na zmniejszenie stężenia LDL-C nie jest znacząco różny od wpływu obserwowanego w przypadku monoterapii symwastatyną, jeśli stężenie LDL-C jest odpowiednio kontrolowane w momencie rozpoczęcia leczenia.

Wielokrotne podawanie symwastatyny w dawce 40 mg lub 80 mg (największa zarejestrowana dawka) nie wpływało na stężenie kwasu fenofibrynowego w osoczu w stanie stacjonarnym.

Szczególne grupy pacjentów

U nosicieli allelu c.521T>C genu SLCO1B1 aktywność nośnika OATP1B1 jest mniejsza. Średnia ekspozycja (AUC) na najważniejszy aktywny metabolit, kwas symwastatyny wynosi 120% u heterozygotycznych nosicieli (CT) allelu C i 221% u nosicieli homozygotycznych w stosunku do wartości występujących u pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT). Częstość występowania allelu C w populacji europejskiej wynosi 18%. U pacjentów z polimorfizmem SLCO1B1 istnieje ryzyko zwiększonej ekspozycji na symwastatynę, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka rhabdmiolizy (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono żadnych przedklinicznych badań złożonego produktu leczniczego Cholib.

Fenofibrat

Badania toksyczności ostrej nie przyniosły żadnych odpowiednich informacji o specyficznej toksyczności fenofibratu.

W trwającym 3 miesiące nieklinicznym badaniu doustnego podawania leków prowadzonym na szczurach z zastosowaniem kwasu fenofibrynowego (czynnego metabolitu fenofibratu) działanie toksyczne na mięśnie szkieletowe (szczególnie na mięśnie bogate we włókna mięśniowe wolnokurczliwe, oksydacyjne – typu I) oraz zwyrodnienie serca, niedokrwistość i zmniejszenie masy ciała stwierdzano po ekspozycji co najmniej 50 razy większej niż ekspozycja u ludzi w przypadku działania toksycznego na mięśnie szkieletowych i ponad 15 razy większej w przypadku działania toksycznego na mięsień sercowy.

Przemijające owrzodzenia i nadżerki w układzie pokarmowym wystąpiły u psów, którym produkt podawano przez 3 miesiące przy ekspozycji około 7 razy większej niż kliniczne wartości AUC.

Badania nad mutagennością fenofibratu przyniosły negatywne wyniki.

W badaniach działania rakotwórczego u szczurów i myszy stwierdzono występowanie guzów wątroby, które przypisano proliferacji peroksysomów. Zmiany te są specyficzne dla gryzoni – nie obserwowano ich u innych gatunków przy porównywalnym dawkowaniu. Nie mają one znaczenia dla terapeutycznego zastosowania leku u człowieka.

Badania na myszach, szczurach i królikach nie wykazały żadnych działań teratogennych. Embriotoksyczne działania obserwowano po zastosowaniu dawek z zakresu wywołującego toksyczność u matki. Po zastosowaniu dużych dawek stwierdzano przedłużenie okresu ciąży i trudności podczas porodu.

W nieklinicznych badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję prowadzonych z zastosowaniem fenofibratu nie stwierdzono wpływu na płodność, jednak obserwowano przemijającą hipospermię

oraz wakuolizację w jądrach i niedojrzałość jajników w badaniach toksyczności po wielokrotnym podaniu kwasu fenofibrynowego młodym psom.

Symwastatyna

Konwencjonalne badania na zwierzętach dotyczące farmakodynamiki, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz działania rakotwórczego pozwalają stwierdzić, że nie ma żadnych innych zagrożeń dla pacjenta oprócz działań, jakich można oczekiwać po mechanizmie farmakologicznym. Przy maksymalnych tolerowanych dawkach zarówno u szczurów, jak i królików symwastatyna nie powodowała wystąpienia żadnych wad rozwojowych płodów oraz nie wpływała na płodność, reprodukcję ani rozwój noworodków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Butylohydroksyanizol (E320)
Laktoza jednowodna
Sodu laurylosiarczan
Skrobia żelowana (kukurydziana)
Sodu dokuzynian
Sacharoza
Kwas cytrynowy jednowodny (E330)
Hypromeloza (E464)
Krospowidon (E1202)
Magnezu stearynian (E572)
Celuloza mikrokrystaliczna silikonowana (złożona z celulozy mikrokrystalicznej i krzemionki koloidalnej, bezwodnej)
Kwas askorbinowy (E300)

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy, częściowo hydrolizowany (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk (E553b)
Lecytyna (uzyskana z nasion soi (E322))
Guma ksantanowa (E415)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żółcień pomarańczowa (E110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Al/Al

Wielkości opakowań: 10, 30 i 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/866/001-002

EU/1/13/866/005

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpnia 2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 maja 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cholib 145 mg/40 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 145 mg fenofibratu oraz 40 mg symwastatyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna tabletki powlekana zawiera 194,7 mg laktozy (w postaci jednowodnej), 145 mg sacharozy oraz 0,8 mg lecytyny (uzyskanej z nasion soi (E322)).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Owalna, obustronnie wypukła, ceglastoczerwona tabletki powlekana ze ściętymi krawędziami oraz napisem 145/40 po jednej stronie. Wymiary tabletki to w przybliżeniu 19,3 x 9,3 mm, a masa tabletki to około 840 mg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cholib jest wskazany do stosowania jako terapia wspomagająca dietę i ćwiczenia fizyczne u dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z mieszaną dyslipidemią, w celu zmniejszenia stężenia trójglicerydów i zwiększenia stężenia HDL-C, jeśli stężenie LDL-C jest odpowiednio kontrolowane za pomocą monoterapii symwastatyną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Cholib należy zastosować odpowiednie leczenie wtórnych przyczyn hiperlipidemii, takich jak niekontrolowana cukrzyca typu 2, niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy, dysproteinemia, cholestatyczna choroba wątroby, leczenie farmakologiczne (np. doustnie podawane estrogeny) i alkoholizm. Pacjent powinien rozpocząć stosowanie standardowej diety zmniejszającej stężenie cholesterolu i trójglicerydów, którą należy kontynuować przez cały czas stosowania leczenia.

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletki raz na dobę. Należy unikać spożywania soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.5).

Należy monitorować odpowiedź na leczenie poprzez oznaczanie stężenia lipidów w surowicy krwi [cholesterol całkowity (TC, ang. total cholesterol), frakcja LDL-C, trójglicerydy (TG, ang. triglycerides)].

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Zaleca się stosowanie standardowej dawki z wyjątkiem osób z zaburzoną czynnością nerek, z szacunkowym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego <60 ml/min/1,73 m² pc., u których stosowanie produktu leczniczego Cholib jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Produkt leczniczy Cholib jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z niewydolnością nerek o stopniu umiarkowanym do ciężkiego, u których szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego wynosi $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pc.}$ (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy Cholib należy stosować z ostrożnością u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek, u których szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego wynosi od 60 do $89 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pc.}$ (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano stosowania produktu leczniczego Cholib u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i dlatego też produkt ten jest przeciwwskazany do stosowania w tej populacji (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Cholib jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat (patrz punkt 4.3).

Równoczesne leczenie

U pacjentów, którzy równocześnie z produktem leczniczym Cholib przyjmują elbaswir lub grazoprewir, dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 20 mg na dobę. (Patrz punkty 4.4 i 4.5).

Sposób podawania

Każdą tabletkę należy połknąć w całości, popijając szklanką wody. Tabletek nie należy rozkruszać ani żuć. Tabletki można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, orzechy ziemne, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz także punkt 4.4).
- Znane reakcje fotoalergiczne lub fototoksyczne podczas leczenia fibratami lub ketoprofenem.
- Aktywna choroba wątroby lub niewyjaśnione, utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi.
- Stwierdzona choroba pęcherzyka żółciowego.
- Przewlekłe lub ostre zapalenie trzustki z wyjątkiem ostrego zapalenia trzustki wywołanego ciężką hipertrójglicydemią.
- Niewydolność nerek o stopniu umiarkowanym do ciężkiego (szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ pc.}$).
- Równoczesne podawanie fibratów, statyn, danazolu, cyklosporyny lub silnych inhibitorów cytochromu P450 (CYP) 3A4 (patrz punkt 4.5).
- Równoczesne podawanie glekaprewiru, pibrentaswiru, elbaswiru lub grazoprewiru (patrz punkt 4.5).
- Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat).
- Cięża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Miopatia i (lub) rabdomioliza w wywiadzie podczas stosowania statyn i (lub) fibratów lub potwierdzone zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej ponad 5 razy powyżej górnej granicy normy (GGN) podczas wcześniejszego leczenia statyną (patrz punkt 4.4).
- Równoczesne podawanie amiodaronu, werapamilu, amlodypiny lub diltiazemu (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mięśnie

Podczas podawania substancji, które zmniejszają stężenie lipidów, takich jak fibraty i statyny, zgłaszano działanie toksyczne na mięśnie szkieletowe, w tym rzadkie przypadki rabdomiolizy

z niewydolnością nerek lub bez takiej niewydolności. Wiadomo, że ryzyko rozwoju miopatii podczas podawania statyn i fibratów zależy od dawki każdego składnika oraz od rodzaju fibratu.

Zahamowanie czynności białek transportowych

Zahamowanie czynności białek transportowych OATP w wątrobie może spowodować zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na symwastatynę oraz zwiększyć ryzyko miopatii i rabdomiolizy. Zmniejszenie aktywności tych białek może być następstwem hamującego działania leków wchodzących w interakcje (np. cyklosporyny) lub wystąpić u pacjentów będących nosicielami genotypu SLCO1B1 c.521T>C.

U pacjentów będących nosicielami allelu genu SLCO1B1 (c.521T>C) kodującego mniej aktywne białko OATP1B1 występuje zwiększona ogólnoustrojowa ekspozycja na symwastatynę i zwiększone ryzyko miopatii. Ogólnie ryzyko (określone bez przeprowadzenia testów genetycznych) miopatii związanej ze stosowaniem symwastatyny w dużej dawce (80 mg) wynosi około 1%. Wyniki badania SEARCH wskazują, że u będących homozygotami nosicielei allelu C (tzw. CC), którzy są leczeni symwastatyną w dawce 80 mg ryzyko miopatii w ciągu roku wynosi 15%, natomiast w przypadku heterozygotycznych nosicielei allelu C (CT) wynosi ono 1,5%. U osób z najczęściej występującym genotypem (TT) ryzyko to wynosi 0,3% (patrz punkt 5.2).

Immuno zależna miopatia martwicza (IMNM)

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immuno zależnej miopatii martwiczej (ang. Immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami.

Sposoby zmniejszania ryzyka miopatii powodowanej przez interakcje między produktami leczniczymi

Ryzyko działania toksycznego na mięśnie może być zwiększone, jeśli produkt leczniczy Cholib jest podawany z innym fibratem, statyną, niacyną, kwasem fusydowym lub innymi określonymi substancjami stosowanymi równocześnie (specyficzne interakcje przedstawiono w punkcie 4.5). Lekarze rozważający rozpoczęcie terapii skojarzonej z zastosowaniem produktu leczniczego Cholib i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) lub produktów leczniczych zawierających niacynę powinni dokładnie rozważyć potencjalne korzyści w stosunku do możliwych zagrożeń oraz skrupulatnie monitorować pacjentów, czy nie występują jakiegokolwiek objawy podmiotowe i przedmiotowe bólu, tkliwości lub osłabienia mięśni, szczególnie w pierwszych miesiącach terapii oraz w okresach, w których zwiększane są dawki któregośkolwiek ze stosowanych produktów leczniczych.

Ryzyko rozwoju miopatii i rabdomiolizy jest znacząco zwiększone podczas równoczesnego stosowania symwastatyny z silnymi inhibitorami CYP 3A4 (patrz punkt 4.5).

Symwastatyna jest substratem transportera wypływu BCRP (białko oporności raka piersi, ang. breast cancer resistant protein). Równoczesne podawanie produktów będących inhibitorami BCRP (np. elbaswiru i grazoprewiru) może powodować zwiększenie stężenia symwastatyny w osoczu i zwiększone ryzyko miopatii. Z tego względu należy rozważyć dostosowanie dawki symwastatyny w zależności od przepisanej dawki. Nie prowadzono badań dotyczących podawania elbaswiru i grazoprewiru w skojarzeniu z symwastatyną; jednakże u pacjentów równocześnie otrzymujących produkty lecznicze zawierające elbaswir lub grazoprewir dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 20 mg na dobę (patrz punkt 4.5).

Ryzyko miopatii jest zwiększone przez wysoką aktywność hamującą reduktazę HMG-CoA w osoczu (tj. podwyższone stężenie symwastatyny oraz kwasu symwastatyny w osoczu), co może częściowo wynikać z oddziaływania z lekami, które zakłócają metabolizm symwastatyny i (lub) szlaki transporterów (patrz punkt 4.5).

Produktu leczniczego Cholib nie należy podawać w skojarzeniu z kwasem fusydowym. Zgłaszano przypadki wystąpienia rabdomiolizy (w tym kilka zgonów) u pacjentów otrzymujących statynę w skojarzeniu z kwasem fusydowym (patrz punkt 4.5). U pacjentów, u których ogólnoustrojowe zastosowanie kwasu fusydowego uważa się za niezbędne, leczenie statyną należy przerwać do czasu zakończenia leczenia kwasem fusydowym. Należy zalecić pacjentowi, aby niezwłocznie zasięgnął pomocy medycznej w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych osłabienia mięśni, bólu lub tkliwości.

Terapię statyną można ponownie zastosować siedem dni po podaniu ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach (gdy konieczne jest przedłużone ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń) konieczność podania produktu leczniczego Cholib w skojarzeniu z kwasem fusydowym należy rozważyć wyłącznie w indywidualnych przypadkach i pod ścisłą kontrolą medyczną.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Nie należy oznaczać aktywności kinazy kreatynowej po intensywnym wysiłku oraz w przypadku wystąpienia innych prawdopodobnych przyczyn zwiększenia tej aktywności, ponieważ takie warunki utrudniają interpretację wyników. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej jest znacząco zwiększona przed rozpoczęciem leczenia ($>5 \times \text{GGN}$), należy ją ponownie oznaczyć w ciągu 5–7 dni, aby potwierdzić wyniki.

Przed rozpoczęciem leczenia

Wszystkich pacjentów rozpoczynających terapię oraz osoby, u których zwiększana jest dawka symwastatyny, należy poinformować o ryzyku miopatii oraz o konieczności niezwłocznego zgłaszania niewyjaśnionego bólu, tkliwości lub osłabienia mięśni.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z czynnikami predysponującymi do rozwoju rabdomiolizy. Aby ustalić szacunkową wartość początkową, należy oznaczyć aktywność kinazy kreatynowej przed rozpoczęciem leczenia w następujących sytuacjach:

- pacjenci w podeszłym wieku ≥ 65 lat,
- płeć żeńska,
- zaburzenia czynności nerek,
- niekontrolowana niedoczynność tarczycy,
- hipoalbuminemia,
- dziedziczne zaburzenia układu mięśniowego w wywiadzie lub wywiadzie rodzinnym,
- wcześniejsze występowanie toksyczności dla mięśni podczas stosowania statyny lub fibratu,
- nadużywanie alkoholu.

W takich sytuacjach należy rozważyć ryzyko terapii w stosunku do możliwych korzyści. Zaleca się ponadto monitorowanie parametrów klinicznych.

Aby ustalić szacunkową wartość początkową, należy oznaczać aktywność kinazy kreatynowej. Zaleca się też monitorowanie parametrów klinicznych.

Jeśli u pacjenta wcześniej występowały zaburzenia układu mięśniowego podczas stosowania fibratu lub statyny, terapię innym lekiem z tej grupy można rozpocząć wyłącznie pod warunkiem zachowania ostrożności. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej jest znacząco zwiększona przed rozpoczęciem leczenia ($>5 \times \text{GGN}$), nie należy rozpoczynać leczenia.

W przypadku podejrzenia miopatii z dowolnej innej przyczyny należy przerwać leczenie.

Terapię produktem leczniczym Cholib należy tymczasowo przerwać kilka dni przed dużym planowym zabiegiem chirurgicznym oraz w przypadku wystąpienia poważnego pogorszenia się stanu ogólnego pacjenta.

Zaburzenia czynności wątroby

U niektórych pacjentów leczonych symwastatyną lub fenofibratem zgłaszano zwiększenie aktywności aminotransferaz. W większości przypadków zwiększenia takie były przemijające, niewielkie i bezobjawowe i nie wymagały przerwania leczenia.

Aktywność aminotransferaz należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia, co 3 miesiące przez pierwsze 12 miesięcy leczenia, a następnie okresowo. Należy zwrócić uwagę na pacjentów, u których dochodzi do zwiększenia aktywności aminotransferaz. Należy przerwać leczenie, jeśli aktywność aminotransferazy asparaginianowej (ang. aspartate aminotransferase, AspAT), znanej też pod nazwą transaminazy glutaminowo-szczawiooctowej w surowicy (ang. serum glutamic oxaloacetic transaminase, SGOT), oraz aminotransferazy alaninowej (ang. alanine aminotransferase, AlAT), znanej też pod nazwą transaminazy glutaminowo-pirogronianowej w surowicy (ang. serum glutamic pyruvic transaminase, SGPT), zwiększy się do poziomu ponad trzykrotnie przekraczającego górną granicę normy.

Jeśli wystąpią objawy wskazujące na zapalenie wątroby (np. żółtaczka, świąd), a rozpoznanie zostanie potwierdzone wynikami badań laboratoryjnych, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Cholib.

Produkt leczniczy Cholib należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących znaczne ilości alkoholu.

Zapalenie trzustki

Zgłaszano przypadki zapalenia trzustki u pacjentów przyjmujących fenofibrat (patrz punkty 4.3 i 4.8). Wystąpienie tej choroby może wynikać z braku skuteczności u pacjentów z ciężką hipertrójglicydemią, z indukowanego zwiększenia aktywności enzymów trzustkowych lub być wynikiem powstania kamienia lub błotka żółciowego z zatkaniem przewodu żółciowego wspólnego.

Czynność nerek

Produkt leczniczy Cholib jest przeciwwskazany do stosowania w zaburzeniach czynności nerek o stopniu umiarkowanym do ciężkiego (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy Cholib należy stosować z ostrożnością u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek, u których szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego wynosi od 60 do 89 ml/min/1,73 m² pc. (patrz punkt 4.2).

U pacjentów przyjmujących fenofibrat w monoterapii lub w skojarzeniu ze statynami zgłaszano przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi. Zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy pozostawały na ogół stabilne w miarę upływu czasu, bez oznak ciągłego zwiększania stężenia kreatyniny w surowicy podczas długoterminowej terapii, i wykazywały tendencję do powrotu do wartości początkowych po przerwaniu leczenia.

W trakcie badań klinicznych u 10% pacjentów wystąpiło zwiększenie stężenia kreatyniny w porównaniu z wartościami początkowymi o ponad 30 µmol/l podczas skojarzonego podawania fenofibratu i symwastatyny w porównaniu z 4,4% w przypadku monoterapii statyną. U 0,3% pacjentów leczonych skojarzeniem fenofibratu z symwastatyną wystąpiły klinicznie istotne zwiększenia stężenia kreatyniny do wartości >200 µmol/l.

Leczenie należy przerwać, jeśli stężenie kreatyniny wzrośnie do poziomu 50% powyżej górnej granicy normy. Zaleca się oznaczanie stężenia kreatyniny przez pierwsze 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia, a następnie okresowo.

Śródmiąższowa choroba płuc

Zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc podczas stosowania niektórych statyn oraz podczas stosowania fenofibratu, szczególnie podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.8). Mogą wystąpić takie objawy, jak duszność, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). Jeśli u pacjenta podejrzewa się rozwój śródmiąższowej choroby płuc, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Cholib.

Cukrzyca

Niektóre dowody sugerują, że leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o takim nasileniu, przy którym właściwe jest zastosowanie formalnego leczenia cukrzycy. Niemniej waga tego ryzyka jest mniejsza niż znaczenie ograniczenia ryzyka schorzeń naczyń wskutek stosowania statyn, dlatego to zjawisko nie powinno powodować przerwania leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (stężenie glukozy na czczo: 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze) należy monitorować zarówno klinicznie, jak i biochemicznie, zgodnie z krajowymi wytycznymi.

Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

W badaniu FIELD odnotowano istotny statystycznie wzrost zapadalności na zatorowość płucną (0,7% w grupie placebo w porównaniu z 1,1% w grupie stosującej fenofibrat; $p = 0,022$) oraz nieistotne statystycznie zwiększenie częstości występowania zakrzepicy żył głębokich (1,0%, tj. 48/4900 pacjentów stosujących placebo w porównaniu z 1,4%, tj. 67/4895 pacjentów stosujących fenofibrat; $p = 0,074$). Zwiększone ryzyko żylnych epizodów zakrzepowych może wiązać się ze zwiększonym stężeniem homocysteiny, będącym czynnikiem ryzyka zakrzepicy, oraz z innymi nierozpoznanymi czynnikami. Nie jest jasne kliniczne znaczenie tego zjawiska, dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów, u których wcześniej występowała zatorowość płucna.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera sacharozę, dlatego pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkce, co oznacza, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z produktem leczniczym Cholib.

Interakcje dotyczące monoterapii

Inhibitory CYP 3A4

Symwastatyna jest substratem cytochromu P450 3A4.

Za możliwe interakcje z inhibitorami reduktazy HMG-CoA może odpowiadać wiele mechanizmów. Leki lub produkty ziołowe, które hamują określone enzymy (np. CYP3A4) i (lub) szlaki transporterów (np. OATP1B), mogą zwiększać stężenia symwastatyny oraz kwasu symwastatyny w osoczu, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka miopatii/rabdomiolizy.

Silne inhibitory cytochromu P450 3A4 zwiększają ryzyko rozwoju miopatii i rabdomiolizy poprzez nasilenie aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA w osoczu podczas terapii symwastatyną. Do takich inhibitorów należą: itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir) i nefazodon.

Skojarzenie z itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, inhibitorami proteazy HIV (np. nelfinawirem), erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonom jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jeśli nie można uniknąć leczenia itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, erytromycyną, klarytromycyną lub telitromycyną, należy przerwać terapię produktem leczniczym Cholib na czas trwania terapii wymienionymi produktami. Należy zachować ostrożność

podczas stosowania produktu leczniczego Cholib w skojarzeniu z niektórymi innymi, słabszymi inhibitorami CYP 3A4: flukonazolem, werapamilem lub diltiazemem (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Należy zapoznać się z ChPL dotyczącymi wszystkich równocześnie stosowanych leków, aby uzyskać więcej informacji na temat ich możliwych interakcji z symwastatyną i (lub) potencjalnego wpływu na enzymy lub transportery, jak również możliwych modyfikacji dawki oraz schematów dawkowania.

Danazol

Ryzyko rozwoju miopatii i rabdomiolizy jest zwiększone podczas równoczesnego podawania danazolu z symwastatyną. U pacjentów przyjmujących danazol dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 10 mg na dobę. Dlatego podawanie produktu leczniczego Cholib w skojarzeniu z danazolem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Cyklosporyna

Ryzyko rozwoju miopatii/rabdomiolizy jest zwiększone podczas równoczesnego podawania cyklosporyny z symwastatyną. Chociaż mechanizm tego zjawiska nie jest w pełni poznany, wykazano, że cyklosporyna zwiększa ekspozycję osoczną (AUC) na kwas symwastatyny, przypuszczalnie częściowo wskutek hamowania CYP 3A4 i nośnika OATP-1B1. U pacjentów przyjmujących cyklosporynę dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 10 mg na dobę, dlatego podawanie produktu leczniczego Cholib w skojarzeniu z cyklosporyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Amiodaron, amlodypina, diltiazem i werapamil

Ryzyko rozwoju miopatii i rabdomiolizy jest zwiększone podczas równoczesnego stosowania amiodaronu, amlodypiny, diltiazemu lub werapamilu z symwastatyną w dawce 40 mg na dobę.

W badaniu klinicznym miopatię odnotowano u 6% pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 80 mg i amiodaron w porównaniu z 0,4% pacjentów stosujących tylko symwastatynę w dawce 80 mg.

Równoczesne podawanie amlodypiny z symwastatyną powodowało zwiększenie o 1,6 raza ekspozycji na kwas symwastatyny.

Równoczesne podawanie diltiazemu i symwastatyny powodowało zwiększenie ekspozycji na kwas symwastatyny o 2,7 raza, przypuszczalnie ze względu na hamowanie aktywności CYP 3A4.

Równoczesne podawanie werapamilu i symwastatyny powodowało zwiększenie ekspozycji osoczowej na kwas symwastatyny o 2,3 raza, przypuszczalnie częściowo ze względu na hamowanie aktywności CYP 3A4.

Dlatego też u pacjentów przyjmujących amiodaron, amlodypinę, diltiazem lub werapamil dawka produktu leczniczego Cholib nie powinna być większa niż 145 mg/20 mg na dobę.

Inhibitory białka oporności raka piersi (BCRP, ang. breast cancer resistant protein)

Równoczesne podawanie produktów leczniczych będących inhibitorami BCRP, w tym produktów zawierających elbaswir lub grazoprewir, może powodować zwiększenie stężenia symwastatyny w osoczu i zwiększone ryzyko miopatii (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Inne statyny i fibraty

Gemfibrozyl zwiększa wartość AUC kwasu symwastatyny o 1,9 raza, prawdopodobnie w wyniku hamowania szlaku glukuronidacji. Ryzyko rozwoju miopatii i rabdomiolizy jest znacząco zwiększone podczas równoczesnego stosowania gemfibrozylu z symwastatyną. Ryzyko rozwoju rabdomiolizy jest także zwiększone u pacjentów równocześnie przyjmujących inne fibraty lub statyny. Dlatego podawanie produktu leczniczego Cholib w skojarzeniu z gemfibrozylem lub innymi fibratami czy statynami jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Niacyna (kwas nikotynowy)

Przypadki miopatii/rabdomiolizy były wiązane z równoczesnym podawaniem statyn i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę). Jak wiadomo, niacyna i statyny stosowane w monoterapii mogą powodować miopatię.

Lekarze rozważający rozpoczęcie terapii skojarzonej z zastosowaniem produktu leczniczego Cholib i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) lub produktów leczniczych zawierających niacynę powinni dokładnie rozważyć potencjalne korzyści w stosunku do możliwych zagrożeń oraz skrupulatnie monitorować pacjentów, czy nie występują jakiegokolwiek objawy podmiotowe i przedmiotowe bólu, tkliwości lub osłabienia mięśni, szczególnie w pierwszych miesiącach terapii oraz w okresach, w których zwiększane są dawki któregośkolwiek ze stosowanych produktów leczniczych.

Kwas fusydowy

Ryzyko rozwoju miopatii, w tym rabdomiolizy, może być zwiększone podczas równoczesnego ogólnoustrojowego stosowania kwasu fusydowego ze statynami. Jednoczesne podawanie tych leków może powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu. Mechanizm tej interakcji (ani farmakodynamiczny, ani farmakokinetyczny) jest dotąd nieznan. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym zgony) u pacjentów otrzymujących produkty lecznicze w tym skojarzeniu.

Jeżeli leczenie kwasem fusydowym jest konieczne, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Cholib na czas leczenia kwasem fusydowym (patrz również punkt 4.4).

Sok grejpfrutowy

Sok grejpfrutowy hamuje aktywność CYP 3A4. Równoczesne spożywanie dużych ilości (ponad 1 litr na dobę) soku grejpfrutowego i symwastatyny powodowało siedmiokrotne zwiększenie ekspozycji osoczowej na kwas symwastatyny. Spożycie 240 ml soku grejpfrutowego rano i symwastatyny wieczorem także powodowało zwiększenie ekspozycji osoczowej na kwas symwastatyny o 1,9 raza. Dlatego też należy unikać spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia produktem leczniczym Cholib.

Kolchicyna

Zgłaszano przypadki miopatii i rabdomiolizy podczas równoczesnego podawania kolchicyny z symwastatyną u pacjentów z niewydolnością nerek. Dlatego też zaleca się ściśle monitorowanie parametrów klinicznych u takich pacjentów przyjmujących kolchicynę i produkt leczniczy Cholib.

Antagoniści witaminy K

Fenofibrat i symwastatyna nasilają działanie antagonistów witaminy K i mogą zwiększać ryzyko krwawienia. Zaleca się zmniejszyć dawkę tych doustnych leków przeciwzakrzepowych o około jedną trzecią na początku terapii, a następnie stopniowo ją dostosowywać w zależności od wartości wskaźnika INR (ang. international normalised ratio). Wartość INR należy oznaczać przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Cholib oraz wystarczająco często na wczesnym etapie terapii, by upewnić się, że wartość ta nie ulega istotnym zmianom. Po udokumentowaniu stabilności wartości INR można monitorować ten parametr w odstępach czasu zazwyczaj zalecanych dla pacjentów stosujących doustne leki przeciwzakrzepowe tego typu. W przypadku zmiany dawki lub przerwania podawania produktu leczniczego Cholib należy powtórzyć tę procedurę. Leczenie produktem leczniczym Cholib nie wiązało się z krwawieniem u pacjentów nieprzyjmujących leków przeciwzakrzepowych.

Glitazony

Podczas równoczesnego podawania fenofibratu i glitazonów odnotowano nieliczne przypadki przemijającego, paradoksalnego zmniejszenia stężenia HDL-C. Dlatego też zaleca się monitorowanie stężenia HDL-C podczas równoczesnego podawania produktu leczniczego Cholib z glitazonem oraz przerwanie jednej z tych terapii, jeśli stężenie HDL-C jest za małe.

Ryfampicyna

Ryfampicyna jest silnym induktorem CYP 3A4 zaburzającym metabolizm symwastatyny, dlatego u pacjentów długotrwale leczonych ryfampicyną (np. leczenie gruźlicy) może zmniejszyć się

skuteczność symwastatyny. U zdrowych ochotników ekspozycja osoczowa na kwas symwastatyny zmniejszyła się o 93% podczas równoczesnego podawania ryfampicyny.

Wpływ na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Fenofibrat i symwastyna nie są inhibitorami ani induktorami CYP 3A4. Dlatego też nie oczekuje się, by produkt leczniczy Cholib wpływał na stężenie w osoczu substancji metabolizowanych przez CYP 3A4.

Fenofibrat i symwastyna nie są inhibitorami CYP 2D6, CYP 2E1 ani CYP 1A2. Fenofibrat jest łagodnym/umiarkowanym inhibitorem CYP 2C9 oraz słabym inhibitorem CYP 2C19 i CYP 2A6.

U pacjentów, którzy stosują produkt leczniczy Cholib w skojarzeniu z lekami metabolizowanymi przez CYP 2C19, CYP 2A6, a zwłaszcza CYP 2C9 i o wąskim indeksie terapeutycznym, należy prowadzić skrupulatne monitorowanie, a w razie potrzeby zaleca się dostosowanie dawek tych leków.

Interakcja między symwastatyną a fenofibratem

Wpływ wielokrotnego podawania fenofibratu na farmakokinetykę pojedynczej dawki lub wielokrotnych dawek symwastatyny badano u zdrowych uczestników w dwóch niewielkich badaniach klinicznych (n=12), a następnie w jednym większym badaniu klinicznym (n=85).

W jednym badaniu klinicznym AUC kwasu symwastatyny, głównego metabolitu symwastatyny, było zmniejszone o 42% (90% CI 24% – 56%), gdy pojedynczą dawkę 40 mg symwastatyny wielokrotnie podawano w skojarzeniu z fenofibratem w dawce 160 mg. W innym badaniu klinicznym [Bergman i wsp., 2004] wielokrotne podawanie symwastatyny w dawce 80 mg w skojarzeniu z fenofibratem w dawce 160 mg prowadziło do zmniejszenia wartości AUC kwasu symwastatyny o 36% (90% CI 30% – 42%). W większym badaniu klinicznym zaobserwowano obniżenie wartości AUC kwasu symwastatyny o 21% (90% CI 14% – 27%) po wielokrotnym podawaniu symwastatyny w dawce 40 mg w skojarzeniu z fenofibratem w dawce 145 mg wieczorem. Wynik nie był znacząco różny w porównaniu ze zmniejszeniem wartości AUC kwasu symwastatyny o 29% (90% CI 22% – 35%) zaobserwowanym w przypadku podawania symwastatyny w dawce 40 mg wieczorem w skojarzeniu z fenofibratem w dawce 145 mg rano (z zachowaniem 12-godzinnej przerwy).

Nie badano, czy fenofibrat wpływa na inne czynne metabolity symwastatyny.

Dokładny mechanizm tej interakcji nie jest znany. Na podstawie dostępnych danych klinicznych można stwierdzić, że wpływ na zmniejszenie stężenia LDL-C nie jest znacząco różny od wpływu obserwowanego w przypadku monoterapii symwastatyną, jeśli stężenie LDL-C jest odpowiednio kontrolowane w momencie rozpoczęcia leczenia.

Wielokrotne podawanie symwastatyny w dawce 40 mg lub 80 mg (największa zarejestrowana dawka) nie wpływało na stężenie kwasu fenofibrynowego w osoczu w stanie stacjonarym.

W tabeli poniżej podsumowano zalecenia dotyczące przepisywania substancji wchodzących w interakcje (patrz także punkty 4.2 i 4.3).

Substancje wchodzące w interakcje	Zalecenia dotyczące przepisywania
Silne inhibitory CYP 3A4: Itrakonazol Ketokonazol Flukonazol Pozakonazol Erytromycyna Klarytromycyna Telitromycyna Inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir) Nefazodon	Przeciwwskazanie do stosowania z produktem leczniczym Cholib.

Substancje wchodzące w interakcje	Zalecenia dotyczące przepisywania
Danazol Cyklosporyna	Przeciwwskazanie do stosowania z produktem leczniczym Cholib.
Gemfibrozyl, inne statyny i fibraty	Przeciwwskazanie do stosowania z produktem leczniczym Cholib.
Amiodaron Werapamil Diltiazem Amlodypina	Przeciwwskazanie do stosowania z produktem leczniczym Cholib 145 mg/40 mg.
Elbaswir Grazoprewir	Przeciwwskazanie do stosowania z produktem leczniczym Cholib 145 mg/40 mg.
Glekaprewir Pibrentaswir	Przeciwwskazanie do stosowania z produktem leczniczym Cholib.
Niacyna (kwas nikotynowy) ≥1 g/dobę	Unikać podawania z produktem leczniczym Cholib, chyba że korzyści kliniczne przewyższają ryzyko. Monitorować wszelkie objawy podmiotowe i przedmiotowe bólu, tklivości lub osłabienia mięśni u pacjentów.
Kwas fusydowy	Należy dokładnie monitorować stan pacjentów. Można rozważyć czasowe przerwanie leczenia produktem leczniczym Cholib.
Sok grejpfrutowy	Unikać podczas przyjmowania produktu leczniczego Cholib.
Antagoniści witaminy K	Dostosować dawkę tych doustnych leków przeciwzakrzepowych w zależności od wartości wskaźnika INR.
Glitazony	Monitorować stężenie HDL-C oraz zakończyć jedną z terapii (glitazonem lub produktem leczniczym Cholib), jeśli stężenie HDL-C jest za małe.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Cholib

Symwastatyna jest przeciwwskazana do stosowania w okresie ciąży (patrz dalej), dlatego produkt leczniczy Cholib także jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Fenofibrat

Brak jest dostatecznych danych dotyczących stosowania fenofibratu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały embriotoksyczne działanie dawek wywołujących toksyczność u matki (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane. Dlatego też fenofibrat należy stosować w okresie ciąży wyłącznie po przeprowadzeniu starannej oceny korzyści/ryzyka.

Symwastatyna

Symwastatyna jest przeciwwskazana do stosowania w okresie ciąży. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży. Leczenie matki symwastatyną może spowodować zmniejszenie stężenia mewalonianu (prekursora biosyntezy cholesterolu) u płodu. Z tego powodu nie wolno stosować symwastatyny u kobiet, które są w ciąży, starają się zajść w ciążę lub podejrzewają, że są w ciąży. Leczenie symwastatyną należy przerwać na czas trwania ciąży lub do momentu określenia, że kobieta nie jest w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fenofibrat, symwastatyna i (lub) ich metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dlatego też stosowanie produktu leczniczego Cholib jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

U zwierząt obserwowano przemijający wpływ na płodność (patrz punkt 5.3).

Brak danych klinicznych dotyczących płodności podczas stosowania produktu leczniczego Cholib.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Fenofibrat nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Po wprowadzeniu symwastatyny do obrotu rzadko zgłaszano zawroty głowy. To działanie niepożądane należy brać pod uwagę w przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn podczas leczenia produktem leczniczym Cholib.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi działaniami leków (ang. adverse drug reactions, ADR) podczas leczenia produktem leczniczym Cholib są: zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zakażenie górnych dróg oddechowych, zwiększona liczba płytek krwi, zapalenie żołądka i jelit oraz zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Podczas czterech trwających 24 tygodnie badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą 1237 pacjentów stosowało terapię skojarzoną fenofibratem i symwastatyną. W analizie danych zebranych z tych 4 badań odsetek przypadków przerwania leczenia ze względu na działania niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia wyniósł 5,0% (51 spośród 1012 pacjentów) po 12 tygodniach terapii fenofibratem i symwastatyną w dawkach 145 mg/20 mg na dobę oraz 1,8% (4 spośród 225 pacjentów) po 12 tygodniach terapii fenofibratem i symwastatyną w dawkach 145 mg/40 mg na dobę.

Działania niepożądane występujące w trakcie terapii, które zgłaszano u pacjentów stosujących fenofibrat w skojarzeniu z symwastatyną, wyszczególniono poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz w zależności od częstości występowania.

Działania niepożądane produktu leczniczego Cholib są zgodne ze znanymi działaniami dwóch substancji czynnych: fenofibratu i symwastatyny.

Częstości występowania działań niepożądanych określono według następującej klasyfikacji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane stwierdzone podczas jednoczesnego stosowania fenofibratu i symwastatyny (produkt leczniczy Cholib)

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie żołądka i jelit	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zwiększona liczba płytek krwi	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zapalenie skóry i wyprysk	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (patrz punkty 4.3 i 4.4)	Bardzo często

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi: u 10% pacjentów wystąpiło zwiększenie stężenia kreatyniny w porównaniu z wartościami początkowymi o ponad 30 $\mu\text{mol/l}$ w czasie równoczesnego podawania fenofibratu i symwastatyny w porównaniu z 4,4% w przypadku monoterapii statyną. U 0,3% pacjentów leczonych fenofibratem w skojarzeniu z symwastatyną wystąpiły klinicznie istotne zwiększenia stężenia kreatyniny do wartości $> 200\ \mu\text{mol/l}$.

Dodatkowe informacje o poszczególnych substancjach czynnych wchodzących w skład produktu złożonego.

Poniżej wymieniono dodatkowe działania niepożądane związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających symwastatynę lub fenofibrat, które obserwowano w badaniach klinicznych oraz zgłaszano po wprowadzeniu produktów do obrotu i które mogą występować w czasie stosowania produktu leczniczego Cholib. Kategorie częstości występowania są podane na podstawie informacji zamieszczonych w Charakterystykach Produktu Leczniczego dla symwastatyny i fenofibratu dostępnych w UE.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane (fenofibrat)	Działania niepożądane (symwastatyna)	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszone stężenie hemoglobiny, zmniejszona liczba białych krwinek		Rzadko
		Niedokrwistość	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość		Rzadko
		Anafilaksja	Bardzo rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane (fenofibrat)	Działania niepożądane (symwastatyna)	Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Cukrzyca****	Nieznana
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna	Bardzo rzadko
		Zaburzenia snu, w tym koszmary senne, depresja	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy		Niezbyst często
		Parestezje, zawroty głowy, neuropatia obwodowa	Rzadko
		Zaburzenia/utrata pamięci	Rzadko
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Choroba zakrzepowozatorowa (zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich)*		Niezbyst często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Śródmiąższowa choroba płuc	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Objawy podmiotowe i przedmiotowe w obrębie żołądka i jelit (ból w jamie brzusznej, nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia)		Często
	Zapalenie trzustki*		Niezbyst często
		Zaparcia, niestrawność	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz		Często
	Kamica żółciowa		Niezbyst często
	Powikłania kamicy żółciowej (np. zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych, kolka żółciowa itp.)		Nieznana
		Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	Rzadko
		Zapalenie wątroby, żółtaczką Niewydolność wątroby	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Ciężkie reakcje skórne (np. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczno-rozplywna martwica naskórka itp.)		Nieznana
	Nadwrażliwość skóry (np. wysypka, świąd, pokrzywka)		Niezbyst często
	Łysienie		Rzadko
	Reakcje		Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane (fenofibrat)	Działania niepożądane (symwastatyna)	Częstość występowania
	nadwrażliwości na światło		
		Zespół nadwrażliwości***	Rzadko
		Polekowe zmiany liszajowate	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zaburzenia układu mięśniowego (np. ból mięśni, zapalenie mięśni, kurcze mięśni i osłabienie)		Niezbyt często
	Rabdomioliza z niewydolnością nerek lub bez niewydolności (patrz punkt 4.4)		Rzadko
		Miopatia** Tendinopatia Immuno zależna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4)	Rzadko Nieznana
		Zerwanie mięśni	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia czynności seksualnych		Niezbyt często
		Zaburzenia erekcji	Nieznana
		Ginekomastia	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia	Rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększone stężenie homocysteiny we krwi (patrz punkt 4.4)*****		Bardzo często
	Zwiększone stężenie mocznika we krwi		Rzadko
		Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	Rzadko
		Zwiększona aktywność kinazy kreatynowej we krwi	Rzadko
		Zwiększone stężenie hemoglobiny glikowanej	Nieznana
		Zwiększone stężenie glukozy we krwi	Nieznana

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie trzustki

* W badaniu FIELD – randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, które prowadzono u 9795 pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 – stwierdzono statystycznie istotne zwiększenie liczby przypadków zapalenia trzustki u pacjentów stosujących fenofibrat w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo (0,8% w porównaniu z 0,5%; p = 0,031).

Zakrzep z zatorami

* W badaniu FIELD odnotowano istotny statystycznie wzrost zapadalności na zatorowość płucną (0,7%, tj. 32/4900 pacjentów w grupie placebo w porównaniu z 1,1%, tj. 53/4895 pacjentów w grupie stosującej fenofibrat; p = 0,022) oraz nieistotne statystycznie zwiększenie częstości występowania zakrzepicy żył głębokich (1,0%, tj. 48/4900 pacjentów stosujących placebo w porównaniu z 1,4%, tj. 67/4895 pacjentów stosujących fenofibrat; p = 0,074).

Miopatia

** W jednym z badań klinicznych miopatia często występowała u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 80 mg na dobę w porównaniu z pacjentami leczonymi dawką 20 mg na dobę (odpowiednio 1,0% w porównaniu z 0,02%).

Zespół nadwrażliwości

*** Rzadko zgłaszano jawny zespół nadwrażliwości obejmujący niektóre z następujących cech: obrzęk naczynioruchowy, zespół toczniopodobny, polimialgia reumatyczna, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie naczyń, małopłytkowość, eozynofilia, podwyższony odczyn Biernackiego (OB), zapalenie i ból stawów, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, gorączka, nagłe zaczerwienienie twarzy, duszność i złe samopoczucie.

Cukrzyca

**** Cukrzyca: pacjentów z grupy ryzyka (stężenie glukozy na czczo: 5,6–6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie) należy monitorować zarówno klinicznie, jak i biochemicznie, zgodnie z krajowymi wytycznymi.

Zwiększone stężenie homocysteiny we krwi

***** W badaniu FIELD średnie zwiększenie stężenia homocysteiny we krwi u pacjentów leczonych fenofibratem wynosiło 6,5 μmol/l i było przemijające po przerwaniu leczenia fenofibratem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Cholib

Nie jest znane żadne specyficzne antidotum. W razie podejrzenia przedawkowania należy zapewnić leczenie objawowe i odpowiednie działania wspomagające, w zależności od potrzeb.

Fenofibrat

Zgłaszano jedynie niepotwierdzone przypadki przedawkowania fenofibratu. W większości przypadków nie zgłoszono żadnych objawów przedawkowania. Fenofibratu nie można usunąć za pomocą hemodializy.

Symwastatyna

Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania symwastatyny. Maksymalna przyjęta dawka wyniosła 3,6 g. Stan wszystkich pacjentów wrócił do normy bez następstw. Nie istnieje specyficzne leczenie w razie przedawkowania. W takiej sytuacji należy podjąć działania wspomagające i objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: substancje modyfikujące stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG CoA w skojarzeniu z innymi substancjami modyfikującymi stężenie lipidów, kod ATC: C10BA04

Mechanizm działania

Fenofibrat

Fenofibrat to pochodna kwasu fibrynowego działająca w sposób modyfikujący stężenie lipidów u ludzi za pośrednictwem aktywacji receptora aktywowanego przez proliferatory peroksisomów alfa (ang. peroxisome proliferator activated receptor type alpha, PPAR α).

Poprzez aktywację PPAR α fenofibrat aktywuje wytwarzanie lipazy lipoproteinowej i zmniejsza wytwarzanie apoproteiny CIII. Aktywacja PPAR α powoduje też zwiększenie syntezy apoprotein AI i AII.

Symwastatyna

Symwastatyna będąca nieaktywnym laktone jest hydrolizowana w wątrobie do odpowiedniej aktywnej postaci beta-hydroksykwasu, który wykazuje silne działanie hamujące reduktazę HMG-CoA (reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA). Enzym ten katalizuje przekształcenie HMG-CoA do mewalonianu, co stanowi wczesny etap biosyntezy cholesterolu ograniczający jej szybkość.

Cholib

Produkt leczniczy Cholib zawiera fenofibrat i symwastatynę — substancje różniące się sposobem działania, jak opisano powyżej.

Działanie farmakodynamiczne

Fenofibrat

W badaniach dotyczących wpływu fenofibratu na frakcje lipoprotein stwierdzono zmniejszone stężenia LDL-C i VLDL-C. Stężenia HDL-C są często zwiększone. Stężenia TG przenoszonych przez LDL i VLDL są zmniejszone. W wyniku tego następuje zmniejszenie stosunku lipoprotein o małej i bardzo małej gęstości do lipoprotein o dużej gęstości.

Ponadto fenofibrat ma działanie urykozuryczne (wpływa na zwiększenie wydalania kwasu moczowego) prowadzące do zmniejszenia stężenia kwasu moczowego o około 25%.

Symwastatyna

Wykazano, że symwastatyna zmniejsza zarówno normalne, jak i podwyższone stężenie LDL-C. Frakcja LDL powstaje z lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL) i jest katabolizowana głównie przez receptor o wysokim powinowactwie do LDL. Mechanizm działania symwastatyny zmniejszającego stężenie LDL może obejmować zarówno zmniejszenie stężenia VLDL-C, jak i indukcję receptora LDL, prowadząc do zmniejszenia wytwarzania i nasilenia katabolizmu LDL-C. Podczas leczenia symwastatyną dochodzi też do znacznego zmniejszenia stężenia apolipoproteiny B. Ponadto symwastatyna w umiarkowanym stopniu zwiększa stężenie HDL-C i zmniejsza stężenie TG w osoczu. W wyniku tych zmian zmniejsza się stosunek całkowitego cholesterolu do HDL-C oraz stosunek LDL-C do HDL-C.

Cholib

Odpowiednie działania symwastatyny i fenofibratu uzupełniają się wzajemnie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Cholib

W ramach programu badań klinicznych przeprowadzono 4 kluczowe badania kliniczne. Ogółem 7583 pacjentów z mieszaną dyslipidemią rozpoczęło trwający 6 tygodni okres wstępnego leczenia statynami. Z tej grupy 2474 pacjentów zostało losowo przypisanych do leczenia trwającego 24 tygodnie. 1237 pacjentów stosowało fenofibrat w skojarzeniu z symwastatyną, a 1230 – monoterapię statyną. W obu przypadkach produkty lecznicze podawano wieczorem.

Zastosowane rodzaj i dawka statyny:

		Od tygodnia 0 do tygodnia 12		Od tygodnia 12 do tygodnia 24	
Badanie	6 tygodni okresu	Monoterapia statyną	Fenofibrat w skojarzeniu	Monoterapia statyną	Fenofibrat w skojarzeniu

	wstępnej terapii statyną		z symwastatyną		z symwastatyną
0501	symwastatyna 20 mg	symwastatyna 40 mg	symwastatyna 20 mg	symwastatyna 40 mg	symwastatyna 40 mg
0502	symwastatyna 40 mg	symwastatyna 40 mg	symwastatyna 40 mg	symwastatyna 40 mg	symwastatyna 40 mg
0503	atorwastatyna 10 mg	atorwastatyna 10 mg	symwastatyna 20 mg	atorwastatyna 20 mg	symwastatyna 40 mg
0504	prawastatyna 40 mg	prawastatyna 40 mg	symwastatyna 20 mg	prawastatyna 40 mg	symwastatyna 40 mg

Cholib 145/40

W badaniu 0502 oceniano stosowanie produktu złożonego zawierającego fenofibrat i symwastatynę oraz komparatora (statyny) przez trwający 24 tygodnie okres obserwacji z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. Pierwszorzędowym kryterium skuteczności była przewaga stosowania fenofibratu w dawce 145 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 40 mg w porównaniu do monoterapii symwastatyną w dawce 40 mg mierzona jako stopień zmniejszenia stężenia TG i LDL-C oraz zwiększenia stężenia HDL-C w ciągu 12 tygodni.

Po 12 i 24 tygodniach podawania fenofibratu w dawce 145 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 40 mg (F145/S40) wykazano jego przewagę w stosunku do symwastatyny w dawce 40 mg (S40) w zmniejszaniu stężenia TG oraz zwiększaniu stężenia HDL-C.

Wykazano przewagę skojarzenia F145/S40 w zmniejszaniu stężenia LDL-C tylko w przypadku leczenia trwającego 24 tygodnie, począwszy od nieznaczącego statystycznie zmniejszenia stężenia LDL-C o dodatkowe 1,2% po 12 tygodniach leczenia, a kończąc na znaczącym statystycznie zmniejszeniu stężenia LDL-C o 7,2% po 24 tygodniach leczenia.

Procentowa zmiana stężenia TG, LDL-C i HDL-C po 12 i 24 tygodniach leczenia w odniesieniu do wartości początkowej				
Pełna analiza pacjentów				
Parametr lipidowy (mmol/l)	Fenofibrat 145 mg + symwastatyna 40 mg (N=221)	Symwastatyna 40 mg (N=219)	Porównanie leczenia*	Wartość p
Po 12 tygodniach	Średnia procentowa zmiana (SD)			
TG	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
LDL-C	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
HDL-C	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
Po 24 tygodniach	Średnia procentowa zmiana (SD)			
TG	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
LDL-C	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
HDL-C	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

*Porównanie leczenia na podstawie różnicy między średnimi wyznaczonymi metodą najmniejszych kwadratów dla skojarzenia fenofibrat 145 mg + symwastatyna 40 mg oraz monoterapii symwastatyną 40 mg przy 95% przedziale ufności (ang. confidence interval, CI).

Wartości kluczowych parametrów biologicznych po 24 tygodniach leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Wykazano znaczącą statystycznie przewagę skojarzenia F145/S40 w zakresie wszystkich parametrów biologicznych, z wyjątkiem zwiększenia stężenia Apo AI.

Analiza kowariancji (ang. analysis of covariance, ANCOVA) procentowej zmiany stężenia TC, nie-HDL-C, Apo AI, Apo B, Apo B/Apo AI i fibrynogenu po 24 tygodniach leczenia w odniesieniu do wartości początkowej					
Pełna analiza pacjentów					
Parametr	Grupa leczenia	N	Estymator średniej (SD)*	Porównanie leczenia*	Wartość p
TC (mmol/l)	Fenofibrat 145 mg + symwastatyna 40 mg Symwastatyna 40 mg	213 203	-4,95 (18,59) 1,69 (20,45)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
Nie-HDL-C (mmol/l)	Fenofibrat 145 mg + symwastatyna 40 mg Symwastatyna 40 mg	213 203	-7,62 (23,94) 2,52 (26,42)	-10,33 (-14,94; -5,72)	<0,001
Apo AI (g/l)	Fenofibrat 145 mg + symwastatyna 40 mg Symwastatyna 40 mg	204 194	5,79 (15,96) 4,02 (13,37)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084
Apo B (g/l)	Fenofibrat 145 mg + symwastatyna 40 mg Symwastatyna 40 mg	204 194	-2,95 (21,88) 6,04 (26,29)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
Apo B/Apo AI	Fenofibrat 145 mg + symwastatyna 40 mg Symwastatyna 40 mg	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
Fibrynogen (g/l)	Fenofibrat 145 mg + symwastatyna 40 mg Symwastatyna 40 mg	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

*Porównanie leczenia na podstawie różnicy między średnimi wyznaczonymi metodą najmniejszych kwadratów dla skojarzenia fenofibrat 145 mg + symwastatyna 40 mg oraz monoterapii symwastatyną 40 mg przy 95% przedziale ufności. Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean, LS*); SD — odchylenie standardowe (ang. *standard deviation, SD*).

Cholib 145/20

W badaniu 0501 oceniano stosowanie produktu złożonego zawierającego fenofibrat i symwastatynę w dwóch różnych dawkach w porównaniu do monoterapii symwastatyną w dawce 40 mg przez trwający 24 tygodnie okres obserwacji z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. Pierwszorzędowym kryterium skuteczności była przewaga stosowania fenofibratu w dawce 145 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 20 mg w porównaniu do monoterapii symwastatyną w dawce 40 mg mierzona jako stopień zmniejszenia stężenia TG i zwiększenia stężenia HDL-C, jak również nie mniejsza skuteczność zmniejszania stężenia LDL-C w ciągu 12 tygodni.

Średnia procentowa zmiana po 12 tygodniach leczenia w odniesieniu do wartości początkowej				
Pełna analiza pacjentów				
Parametr	Fenofibrat 145 mg + symwastatyna 20 mg (N=493) Średnia (SD)	Symwastatyna 40 mg (N=505) Średnia (SD)	Porównanie leczenia*	Wartość p
TG (mmol/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
LDL-C (mmol/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	Nie dotyczy
HDL-C (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001

Średnia procentowa zmiana po 12 tygodniach leczenia w odniesieniu do wartości początkowej				
Pełna analiza pacjentów				
Parametr	Fenofibrat 145 mg + symwastatyna 20 mg (N=493) Średnia (SD)	Symwastatyna 40 mg (N=505) Średnia (SD)	Porównanie leczenia*	Wartość p
TC (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Nie-HDL-C (mmol/l)	-9,79 (21,32)	-9,79 (20,14)	-0,11 (-2,61; 2,39)	0,931
Apo AI (g/l)	3,97 (13,15)	0,94 (13,03)	2,98 (1,42; 4,55)	<0,001
Apo B (g/l)	-6,52 (21,12)	-7,97 (17,98)	1,22 (-1,19; 3,63)	0,320
Apo B/Apo AI	-8,49 (24,42)	-7,94 (18,96)	-0,73 (-3,44; 1,97)	0,595
Fibrynogen (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

*Porównanie leczenia na podstawie różnicy między średnimi wyznaczonymi metodą najmniejszych kwadratów dla skojarzenia fenofibrat 145 mg + symwastatyna 20 mg oraz monoterapii symwastatyną 40 mg przy 95% przedziale ufności.

Po pierwszych 12 tygodniach leczenia wykazano przewagę stosowania fenofibratu w dawce 145 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 20 mg w stosunku do monoterapii symwastatyną w dawce 40 mg w zakresie zmniejszania stężenia TG i zwiększania stężenia HDL-C, ale terapia skojarzona nie spełniła kryterium nie mniejszej skuteczności zmniejszania stężenia LDL-C. Wykazano znaczącą statystycznie przewagę stosowania fenofibratu w dawce 145 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 20 mg w stosunku do monoterapii symwastatyną w dawce 40 mg w zakresie zwiększania stężenia Apo AI oraz zmniejszania stężenia fibrynogenu.

Badanie dodatkowe

Badanie ACCORD (ang. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) było randomizowanym badaniem kontrolowanym placebo z udziałem 5518 pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 i leczonych fenofibratem jako uzupełnieniem symwastatyny. Nie wykazano żadnej istotnej różnicy między leczeniem fenofibratem z symwastatyną a monoterapią symwastatyną w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego złożonego z niezakończonego zgonem zawału mięśnia sercowego, niezakończonego zgonem udaru oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [hazard względny (ang. hazard ratio, HR): 0,92; CI 95%: 0,79–1,08; p = 0,32; bezwzględne zmniejszenie ryzyka: 0,74%]. We wstępnie określonej podgrupie pacjentów z dyslipidemią zdefiniowanej jako grupa osób mieszcząca się na początku badania w najniższym tercylu HDL-C (≤ 34 mg/dl lub 0,88 mmol/l) oraz w najwyższym tercylu TG (≥ 204 mg/dl lub 2,3 mmol/l) wykazano względne zmniejszenie występowania złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego o 31% przy stosowaniu fenofibratu i symwastatyny w porównaniu z symwastatyną w monoterapii [hazard względny (HR): 0,69; CI 95%: 0,49–0,97; p = 0,03; bezwzględne zmniejszenie ryzyka: 4,95%]. W innej analizie wstępnie określonych podgrup wykryto statystycznie istotną interakcję terapii w zależności od płci (p = 0,01), co wskazuje na możliwe korzyści terapii skojarzonej u mężczyzn (p = 0,037) przy potencjalnie zwiększonym ryzyku wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego u kobiet leczonych terapią skojarzoną w porównaniu z monoterapią symwastatyną (p = 0,069). Nie zaobserwowano tego we wcześniej wymienionej podgrupie pacjentów z dyslipidemią, ale nie stwierdzono też wyraźnych dowodów na korzyści terapeutyczne u kobiet z dyslipidemią leczonych fenofibratem z symwastatyną i nie można wykluczyć możliwych szkodliwych oddziaływań w tej podgrupie.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Cholib we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przypadku złożonej dyslipidemii (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stosunki średnich geometrycznych i 90% przedziały ufności obliczone w celu porównania wartości AUC, AUC(0-t) i Cmax po podaniu tabletek złożonego produktu leczniczego Cholib 145 mg/40 mg i po podawaniu osobno tabletek fenofibratu w dawce 145 mg i symwastatyny w dawce 40 mg, zgodnie ze schematem zastosowanym w programie badań klinicznych, mieściły się w zakresie biorównoważności wynoszącym 80–125%.

Wchłanianie

Maksymalne stężenie w osoczu (Cmax) fenofibratu występuje w ciągu 2–4 godzin po podaniu doustnym. U każdej osoby stężenie w osoczu jest stabilne w trakcie kontynuowania leczenia.

Fenofibrat nie rozpuszcza się w wodzie i należy go przyjmować z posiłkiem, aby ułatwić jego wchłanianie. Zastosowanie fenofibratu mikronizowanego i technologii NanoCrystal® przy wytwarzaniu tabletek fenofibratu 145 mg powoduje zwiększenie wchłaniania leku.

W przeciwieństwie do wcześniejszych postaci fenofibratu maksymalne stężenie w osoczu i całkowita ekspozycja dla tej postaci leku nie zależą od przyjmowania pokarmu.

Badanie wpływu pokarmu dotyczące podawania tej postaci tabletek fenofibratu w dawce 145 mg zdrowym mężczyznom i kobietom na czczo oraz po posiłku bogatym w tłuszcze wykazało, że ekspozycja (wartości AUC i Cmax) na kwas fenofibrynowy nie zależy od pokarmu. Dlatego fenofibrat zawarty w produkcie leczniczym Cholib może być przyjmowany niezależnie od posiłków.

Badania parametrów kinetycznych po podaniu pojedynczej dawki i w trakcie kontynuowania leczenia wykazały, że nie dochodzi do kumulacji produktu leczniczego.

Symwastatyna jest nieaktywnym laktonem szybko hydrolizowanym in vivo do odpowiedniego beta-hydroksykwasu — silnego inhibitora reduktazy HMG-CoA. Hydroliza zachodzi głównie w wątrobie. Jej tempo w osoczu ludzkim jest bardzo wolne.

Symwastatyna jest dobrze wchłaniana i w dużym stopniu podlega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę. Jego stopień zależy od przepływu krwi przez ten narząd. Wątroba stanowi główne miejsce działania postaci czynnej. Jak stwierdzono, dostępność beta-hydroksykwasu w krążeniu ustrojowym po doustnym podaniu symwastatyny wynosi mniej niż 5% dawki. Maksymalne stężenie w osoczu czynnych inhibitorów jest osiągane ok. 1–2 godziny po podaniu symwastatyny. Równoczesne przyjmowanie pokarmów nie wpływa na wchłanianie.

Farmakokinetyka po podaniu jednorazowym i wielokrotnym symwastatyny dowodzi, że po wielokrotnym podaniu dawki nie dochodzi do kumulacji produktu leczniczego po podaniu wielokrotnym.

Dystrybucja

Kwas fenofibrynowy silnie (w ponad 99%) wiąże się z albuminami w osoczu. Stopień wiązania symwastatyny i jej czynnego metabolitu z białkami wynosi >95%.

Metabolizm i eliminacja

Po podaniu doustnym fenofibrat jest szybko hydrolizowany przez esterazy do aktywnego metabolitu - kwasu fenofibrynowego. W osoczu nie można wykryć niezmienionego fenofibratu. Fenofibrat nie stanowi substratu dla CYP 3A4. Nie dochodzi do metabolizmu w mikrosomach wątroby.

Lek jest wydalany głównie z moczem. Praktycznie cały lek jest eliminowany w ciągu 6 dni. Fenofibrat jest wydalany głównie w postaci kwasu fenofibrynowego oraz jego koniugatu glukuronidowego. U pacjentów w podeszłym wieku pozorny całkowity klirens osoczowy kwasu fenofibrynowego nie zmienia się.

Badania parametrów kinetycznych po podaniu pojedynczej dawki i w warunkach ciągłej terapii wykazały, że nie dochodzi do kumulacji leku. Kwas fenofibrynowy nie jest eliminowany podczas hemodializy.

Średni okres półtrwania w osoczu: okres półtrwania eliminacji kwasu fenofibrynowego z osocza wynosi około 20 godzin.

Symwastatyna jest substratem CYP 3A4 oraz transportera wypływu BCRP (białko oporności raka piersi, ang. breast cancer resistant protein). Symwastatyna jest aktywnie wychwytywana przez hepatocyty przez nośnik OATP1B1. Głównymi metabolitami symwastatyny obecnymi w ludzkim osoczu są beta-hydroksykwas oraz 4 dodatkowe metabolity czynne. Po doustnym podaniu człowiekowi dawki symwastatyny znakowanej radioaktywnie 13% radioaktywności było wydalone z moczem, a 60% z kałem w ciągu 96 godzin. Ilość odzysku w kale jest równa równoważnikowi wchłoniętego produktu leczniczego wydalanych z żółcią oraz niewchłoniętemu produktowi leczniczemu. Okres półtrwania metabolitu – beta-hydroksykwasu – po dożylnym wstrzyknięciu wynosi średnio 1,9 godziny. Przeciętnie jedynie 0,3% dawki podanej dożylnej było wydalone z moczem w postaci inhibitorów.

Wpływ wielokrotnego podawania fenofibratu na farmakokinetykę pojedynczej dawki lub wielokrotnych dawek symwastatyny badano u zdrowych uczestników w dwóch niewielkich badaniach klinicznych (n=12), a następnie jednym większym badaniu klinicznym (n=85).

W jednym badaniu klinicznym AUC kwasu symwastatyny będącego głównym czynnym metabolitem symwastatyny, było zmniejszone o 42% (90% CI 24% – 56%), gdy pojedynczą dawkę 40 mg symwastatyny wielokrotnie podawano w skojarzeniu z fenofibratem w dawce 160 mg. W innym badaniu klinicznym [Bergman i wsp., 2004] wielokrotne podawanie symwastatyny w dawce 80 mg w skojarzeniu z fenofibratem w dawce 160 mg prowadziło do zmniejszenia wartości AUC kwasu symwastatyny o 36% (90% CI 30% – 42%). W większym badaniu klinicznym zaobserwowano obniżenie wartości AUC kwasu symwastatyny o 21% (90% CI 14% – 27%) po wielokrotnym podawaniu symwastatyny w dawce 40 mg w skojarzeniu z fenofibratem w dawce 145 mg wieczorem. Wynik nie był znacząco różny w porównaniu ze zmniejszeniem wartości AUC kwasu symwastatyny o 29% (90% CI 22% – 35%) zaobserwowanym w przypadku podawania symwastatyny w dawce 40 mg wieczorem w skojarzeniu z fenofibratem w dawce 145 mg rano (z zachowaniem 12-godzinnego odstępu).

Nie badano, czy fenofibrat wpływa na inne czynne metabolity symwastatyny.

Dokładny mechanizm tej interakcji nie jest znany. Na podstawie dostępnych danych klinicznych można stwierdzić, że wpływ na zmniejszenie stężenia LDL-C nie jest znacząco różny od wpływu obserwowanego w przypadku monoterapii symwastatyną, jeśli stężenie LDL-C jest odpowiednio kontrolowane w momencie rozpoczęcia leczenia.

Wielokrotne podawanie symwastatyny w dawce 40 mg lub 80 mg (największa zarejestrowana dawka) nie wpływało na stężenie kwasu fenofibrynowego w osoczu w stanie stacjonarnym.

Szczególne grupy pacjentów

U nosicieli allelu c.521T>C genu SLCO1B1 aktywność nośnika OATP1B1 jest mniejsza. Średnia ekspozycja (AUC) na najważniejszy aktywny metabolit, kwas symwastatyny wynosi 120% u heterozygotycznych nosicieli (CT) allelu C i 221% u nosicieli homozygotycznych w stosunku do wartości występujących u pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT). Częstość występowania allelu C w populacji europejskiej wynosi 18%. U pacjentów z polimorfizmem SLCO1B1 istnieje ryzyko zwiększonej ekspozycji na symwastatynę, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka rabdomiolizy (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono żadnych przedklinicznych badań złożonego produktu leczniczego Cholib.

Fenofibrat

Badania toksyczności ostrej nie przyniosły żadnych odpowiednich informacji o specyficznej toksyczności fenofibratu.

W trwającym 3 miesiące nieklinicznym badaniu doustnego podawania leków prowadzonym na szczurach z zastosowaniem kwasu fenofibrynowego (czynnego metabolitu fenofibratu) działanie toksyczne na mięśnie szkieletowe (szczególnie na mięśnie bogate we włókna mięśniowe wolnokurczliwe, oksydacyjne – typu I) oraz zwyrodnienie serca, niedokrwistość i zmniejszenie masy ciała stwierdzano po ekspozycji co najmniej 50 razy większej niż ekspozycja u ludzi w przypadku działania toksycznego na mięśnie szkieletowych i ponad 15 razy większej w przypadku działania toksycznego na mięsień sercowy.

Przemijające owrzodzenia i nadżerki w układzie pokarmowym wystąpiły u psów, którym produkt podawano przez 3 miesiące przy ekspozycji około 7 razy większej niż kliniczne wartości AUC.

Badania nad mutagennością fenofibratu przyniosły negatywne wyniki.

W badaniach działania rakotwórczego u szczurów i myszy stwierdzono występowanie guzów wątroby, które przypisano proliferacji peroksysomów. Zmiany te są specyficzne dla gryzoni – nie obserwowano ich u innych gatunków przy porównywalnym dawkowaniu. Nie mają one znaczenia dla terapeutycznego zastosowania leku u człowieka.

Badania na myszach, szczurach i królikach nie wykazały żadnych działań teratogennych. Embriotoksyczne działania obserwowano po zastosowaniu dawek z zakresu wywołującego toksyczność u matki. Po zastosowaniu dużych dawek stwierdzano przedłużenie okresu ciąży i trudności podczas porodu.

W nieklinicznych badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję prowadzonych z zastosowaniem fenofibratu nie stwierdzono wpływu na płodność, jednak obserwowano przemijającą hipospermię oraz wakuolizację w jądrach i niedojrzałość jajników w badaniach toksyczności po wielokrotnym podaniu kwasu fenofibrynowego młodym psom.

Symwastatyna

Konwencjonalne badania na zwierzętach dotyczące farmakodynamiki, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz działania rakotwórczego pozwalają stwierdzić, że nie ma żadnych innych zagrożeń dla pacjenta oprócz działań, jakich można oczekiwać po mechanizmie farmakologicznym. Przy maksymalnych tolerowanych dawkach zarówno u szczurów, jak i królików symwastatyna nie powodowała wystąpienia żadnych wad rozwojowych płodów oraz nie wpływała na płodność, reprodukcję ani rozwój noworodków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Butylohydroksyanizol (E320)

Laktoza jednowodna

Sodu laurylosiarczan

Skrobia żelowana (kukurydziana)

Sodu dokuzynian

Sacharoza

Kwas cytrynowy jednowodny (E330)

Hypromeloza (E464)

Krospowidon (E1202)

Magnezu stearynian (E572)

Celuloza mikrokrystaliczna silikonowana (złożona z celulozy mikrokrystalicznej i krzemionki koloidalnej, bezwodnej)
Kwas askorbinowy (E300)

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy, częściowo hydrolizowany (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk (E553b)
Lecytyna (uzyskana z nasion soi (E322))
Guma ksantanowa (E415)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Al/Al

Wielkości opakowań: 10, 30 i 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/866/003-004

EU/1/13/866/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpnia 2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 maja 2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu sześciu miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cholib 145 mg/20 mg tabletki powlekane
fenofibrat/symwastatyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera 145 mg fenofibratu oraz 20 mg symwastatyny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera: laktozę, sacharozę, lecytynę (uzyskiwaną z nasion soi (E322)), żółcień pomarańczową (E110).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/866/001 10 tabletek powlekanych
EU/1/13/866/002 30 tabletek powlekanych
EU/1/13/866/005 90 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Cholib 145 mg/20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

<PC: {numer} [kod produktu]
SN: {numer} [numer seryjny]
NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]>

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cholib 145 mg/20 mg tabletki powlekane
fenofibrat/symwastatyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cholib 145 mg/40 mg tabletki powlekane
fenofibrat/symwastatyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera 145 mg fenofibratu oraz 40 mg symwastatyny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera: laktozę, sacharozę, lecytynę (uzyskiwaną z nasion soi (E322))

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/866/003 10 tabletek powlekanych
EU/1/13/866/004 30 tabletek powlekanych
EU/1/13/866/006 90 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Cholib 145 mg/40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

<PC: {numer} [kod produktu]
SN: {numer} [numer seryjny]
NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]>

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cholib 145 mg/40 mg tabletki powlekane
fenofibrat/symwastatyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Cholib 145 mg/20 mg tabletki powlekane

fenofibrat/symwastatyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Cholib i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Cholib
3. Jak przyjmować lek Cholib
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Cholib
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Cholib i w jakim celu się go stosuje

Lek Cholib zawiera dwie różne substancje czynne: fenofibrat (należący do grupy nazywanej „fibratami”) i symwastatynę (należącą do grupy nazywanej „statynami”). Obie te substancje są stosowane do zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego, „złego” cholesterolu (cholesterolu LDL) oraz substancji tłuszczowych nazywanych trójglicerydami we krwi. Ponadto obie te substancje zwiększają stężenie „dobrego” cholesterolu (cholesterolu HDL).

Co należy wiedzieć o cholesterolu i trójglicerydach?

Cholesterol jest jednym z wielu tłuszczów obecnych we krwi. Cholesterol całkowity składa się głównie z cholesterolu LDL i cholesterolu HDL.

Cholesterol LDL jest często nazywany „złym” cholesterolem, ponieważ może gromadzić się w ścianach tętnic i tworzyć blaszki miażdżycowe. Z czasem narastanie blaszek może doprowadzić do zatkania tętnic.

Cholesterol HDL jest często nazywany „dobrym” cholesterolem, ponieważ pomaga powstrzymać gromadzenie się „złego” cholesterolu w tętnicach i zapobiega chorobie serca.

Trójglicerydy są innym rodzajem tłuszczów w organizmie. Mogą one zwiększać ryzyko występowania chorób serca.

U większości ludzi zaburzenia stężenia cholesterolu lub trójglicerydów na początku przebiegają bezobjawowo. Lekarz może oznaczyć stężenie lipidów za pomocą prostego badania krwi. Należy regularnie zgłaszać się na wizyty lekarskie w celu kontroli stężenia lipidów we krwi.

Lek Cholib jest stosowany u osób dorosłych z wysokim ryzykiem takich chorób, jak zawał serca i udar mózgu, u których występuje zwiększone stężenie dwóch rodzajów tłuszczów we krwi (trójglicerydów i cholesterolu LDL). Lek ten stosuje się w celu zmniejszenia stężenia trójglicerydów i zwiększenia stężenia „dobrego” cholesterolu (cholesterolu HDL) u pacjentów, u których stężenie

„złego” cholesterolu (cholesterolu LDL) jest kontrolowane za pomocą samej symwastatyny w dawce 20 mg.

Podczas leczenia lekiem Cholib pacjent musi w dalszym ciągu stosować dietę niskotłuszczową i inne środki (np. ćwiczenia, zmniejszanie masy ciała).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Cholib

Kiedy nie przyjmować leku Cholib:

- jeśli pacjent ma uczulenie na fenofibrat lub symwastatynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Cholib (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma uczulenie na orzeszki ziemne, olej arachidowy, lecytynę sojową lub podobne substancje;
- jeśli podczas przyjmowania innych leków u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna lub uszkodzenie skóry w wyniku działania światła słonecznego lub promieniowania ultrafioletowego (UV) (do tych leków należą inne fibraty oraz lek przeciwpalny o nazwie „ketoprofen”);
- jeśli pacjent ma zaburzenia wątroby lub pęcherzyka żółciowego;
- jeśli pacjent ma zapalenie trzustki (stan zapalny trzustki powodujący bóle brzucha), który nie jest spowodowany zwiększeniem stężenia tłuszczów we krwi;
- jeśli pacjent ma umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek;
- jeśli u pacjenta wcześniej występowały problemy z mięśniami podczas leczenia lekami zmniejszającymi stężenie tłuszczów we krwi zawierającymi substancje czynne znajdujące się w tym leku lub z innymi lekami z grupy statyn (takie jak atorwastatyna, prawastatyna lub rozuwastatyna) lub fibratów (takie jak bezafibrat lub gemfibrozyl);
- jeśli pacjent już przyjmuje następujące leki:
 - o danazol (syntetyczny hormon stosowany w leczeniu endometriozy);
 - o cyklosporynę (lek często stosowany u pacjentów po przeszczepie narządu);
 - o itrakonazol, ketokonazol, flukonazol lub pozakonazol (leki stosowane w zakażeniach grzybiczych);
 - o inhibitory proteazy HIV, takie jak indynawir, nelfinawir, rytonawir i sakwinawir (leki stosowane w zakażeniach wirusem HIV i AIDS);
 - o glekaprewir lub pibrentaswir (leki stosowane w wirusowym zapaleniu wątroby typu C);
 - o erytromycyna, klarytromycyna lub telitromycyna (leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych);
 - o nefazodon (lek stosowany w depresji);
- jeśli pacjent jest już leczony i będzie kontynuować leczenie następującymi lekami:
 - o z grupy fibratów (np. gemfibrozylem);
 - o z grupy statyn (leki stosowane w celu zmniejszenia stężenia tłuszczów we krwi, np. symwastatyna, atorwastatyna);
- jeśli pacjent ma mniej niż 18 lat;
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Nie przyjmować leku Cholib, jeśli którykolwiek z powyższych stanów dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Cholib należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli pacjent ma niedoczynność tarczycy;
- jeśli pacjent ma zaplanowaną operację (może być konieczne przerwanie na krótki czas przyjmowania leku Cholib);
- jeśli pacjent pije duże ilości alkoholu (ponad 21 jednostek (210 ml) czystego alkoholu na tydzień);

- jeśli u pacjenta występuje ból w klatce piersiowej i uczucie braku tchu. Mogą to być objawy zakrzepu krwi w płucach (zatorowości płucnej)];
- jeśli pacjent ma ciężką chorobę płuc;
- jeśli pacjent ma chore nerki;
- jeśli pacjent lub członek rodziny ma dziedziczny problem z mięśniami;
- jeśli pacjent przyjmuje lub przyjmował w ciągu ostatnich 7 dni lek o nazwie kwas fusydowy (lek stosowany w zakażeniach bakteryjnych);
- jeśli pacjent przyjmuje leki przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C, takie jak elbaswir lub grazoprewir (stosowane w wirusowym zapaleniu wątroby typu C).

Jeśli którykolwiek z powyższych stanów dotyczy pacjenta, przed rozpoczęciem przyjmowania leku Cholib należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarza lub farmaceutę należy powiadomić także wtedy, gdy osłabienie mięśni utrzymuje się. W celu rozpoznania i leczenia tej dolegliwości konieczne może być wykonanie dodatkowych badań i przyjmowanie dodatkowych leków.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Cholib lekarz powinien zalecić badanie krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby pacjenta.

Lekarz może też chcieć, by pacjent wykonywał badania krwi, aby sprawdzić czynność wątroby po rozpoczęciu przyjmowania leku Cholib.

Podczas przyjmowania tego leku przez pacjenta lekarz będzie ściśle kontrolował jego stan, sprawdzając, czy nie choruje on na cukrzycę lub nie występuje u niego ryzyko rozwoju cukrzycy. Jest prawdopodobne, że pacjent jest obciążony ryzykiem rozwoju cukrzycy, jeśli ma wysokie stężenie cukrów i tłuszczów we krwi, nadwagę i wysokie ciśnienie krwi.

Lekarz może wykonać badania krwi w celu sprawdzenia stanu mięśni pacjenta przed rozpoczęciem oraz po rozpoczęciu przyjmowania leku Cholib.

Dzieci i młodzież

Nie wolno podawać leku Cholib dzieciom i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

Lek Cholib a inne leki

Jest szczególnie ważne, by powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to także leków, które wydawane są bez recepty, w tym leków ziołowych.

Należy powiadomić lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- danazol (syntetyczny hormon stosowany w leczeniu endometriozy);
- cyklosporyna (lek często stosowany u pacjentów po przeszczepie narządu);
- itrakonazol, ketokonazol, flukonazol lub pozakonazol (leki stosowane w zakażeniach grzybiczych);
- inhibitory proteazy HIV takie jak indynawir, nelfinawir, rytonawir i sakwinawir (leki stosowane w zakażeniach wirusem HIV i AIDS);
- glekaprewir lub pibrentaswir (leki stosowane w wirusowym zapaleniu wątroby typu C);
- erytromycyna, klarytromycyna lub telitromycyna (leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych);
- nefazodon (lek stosowany w depresji);
- lek z grupy fibratów (np. fenofibrat, gemfibrozyl);
- lek z grupy statyn (np. symwastatyna, atorwastatyna).

Nie przyjmować leku Cholib, jeśli którykolwiek z powyższych stanów dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

W szczególności należy powiadomić lekarza lub farmaceutę o przyjmowaniu któregokolwiek z następujących leków (przyjmowanie leku Cholib z którymkolwiek z tych leków może zwiększać ryzyko wystąpienia problemów z mięśniami):

- duże dawki co najmniej 1 gram na dobę niacyny (kwasu nikotynowego) lub leczenie zawierające niacynę (lek stosowany w celu zmniejszenia stężenia tłuszczów we krwi);
- kolchicina (lek stosowany w leczeniu dny moczanowej).

Nie przyjmować kwasu fusydowego (lek stosowany w zakażeniach bakteryjnych) podczas stosowania tego leku.

Podobnie jak w przypadku leków wymienionych wcześniej należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent przyjmował ostatnio, przyjmuje obecnie lub planuje przyjmować którykolwiek z poniższych leków:

- leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, fluindion, fenprokumon lub acenokumarol (leki stosowane w celu zapobiegania zakrzepom krwi);
- pioglitazon (szczególna grupa leków stosowanych w leczeniu cukrzycy);
- ryfampicyna (lek stosowany w leczeniu gruźlicy);
- elbaswir lub grazoprewir (leki stosowane w wirusowym zapaleniu wątroby typu C).

Jeśli którykolwiek z powyższych stanów dotyczy pacjenta, przed rozpoczęciem przyjmowania leku Cholib należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Stosowanie leku Cholib z jedzeniem i pićm

Sok grejpfrutowy zawiera co najmniej jeden składnik, który zmienia sposób przetwarzania leku Cholib przez organizm. Nie należy spożywać soku grejpfrutowego podczas stosowania leku Cholib, ponieważ może to zwiększać ryzyko problemów z mięśniami.

Ciąża i karmienie piersią

- Nie należy przyjmować leku Cholib w ciąży, w czasie starań o zajście w ciążę lub podejrzenia ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania leku Cholib, musi natychmiast przerwać przyjmowanie leku i skontaktować się z lekarzem.
- Nie należy przyjmować leku Cholib w czasie karmienia piersią oraz gdy planuje się karmienie piersią, ponieważ nie wiadomo, czy lek przenika do mleka matki.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek Cholib miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie narzędzi lub maszyn. Jednak należy wziąć pod uwagę, że u niektórych osób przyjmujących lek Cholib występują zawroty głowy.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Cholib

Lek Cholib zawiera określone cukry o nazwie laktoza i sacharoza. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Cholib zawiera lecytynę sojową. Jeśli pacjent ma uczulenie na orzeszki ziemne, soję lub olej arachidowy, nie powinien stosować leku Cholib.

Cholib zawiera żółcień pomarańczową (E110), która może wywoływać reakcje alergiczne.

3. Jak przyjmować lek Cholib

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz określi właściwą moc leku w zależności od stanu pacjenta, aktualnie stosowanej przez niego terapii i osobistego ryzyka.

Zazwyczaj stosowana dawka to jedna tabletkę na dobę.

Lek Cholib można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Tabletkę należy połknąć, popijając szklanką wody.

Tabletki nie należy rozkruszać ani żuć.

Podczas przyjmowania leku Cholib pacjent powinien w dalszym ciągu stosować dietę niskotłuszczową i inne środki (np. ćwiczenia, zmniejszanie masy ciała).

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Cholib

Jeśli pacjent przyjął większą dawkę leku Cholib niż zalecana lub jeśli lek przyjął ktoś inny, należy powiadomić o tym lekarza lub farmaceutę lub skontaktować się z najbliższym szpitalem.

Pominięcie przyjęcia leku Cholib

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki. Następną tabletkę należy przyjąć o zwykłej porze następnego dnia. W razie obaw należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek Cholib może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

- Niewyjaśniony ból mięśni, tkliwość lub osłabienie mogą być oznakami rozpadu mięśni. Dlatego też w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, ponieważ w rzadkich przypadkach występowały ciężkie problemy z mięśniami, w tym rozpad mięśni powodujący uszkodzenie nerek. W bardzo rzadkich przypadkach wystąpiły też zgony. W porównaniu z przyjmowaniem tylko fibratu lub tylko statyny ryzyko rozpadu mięśni jest zwiększone podczas przyjmowania obu tych leków razem, jak ma to miejsce w przypadku leku Cholib. Ryzyko to jest większe u kobiet oraz u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

U niektórych pacjentów podczas przyjmowania fenofibratu lub symwastatyny (są to substancje czynne zawarte w leku Cholib) wystąpiły następujące poważne działania niepożądane:

- reakcje nadwrażliwości (alergiczne), w tym obrzęk twarzy, języka lub gardła, który może powodować trudności w oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy) (rzadko);

- ciężka reakcja alergiczna, która powoduje trudności w oddychaniu lub zawroty głowy (anafilaksja) (bardzo rzadko);
- reakcja nadwrażliwości na lek Cholib z następującymi objawami: ból lub zapalenie stawów, zapalenie naczyń krwionośnych, zwiększona skłonność do powstawania siniaków, wysypki i obrzęk skóry, pokrzywka, nadwrażliwość skóry na słońce, gorączka, nagłe zaczerwienienie twarzy, duszność i złe samopoczucie, objawy podobne do występujących w toczniu (w tym wysypka, zaburzenia stawów i wpływ na białe krwinki);
- kurcze lub bolesne, tklive bądź osłabione mięśnie, zerwanie mięśni – mogą to być objawy stanu zapalnego mięśni lub ich rozpadu, co może spowodować uszkodzenie nerek lub nawet śmierć;
- ból brzucha – może to być objaw stanu zapalnego (zapalenia) trzustki;
- ból w klatce piersiowej i uczucie braku tchu – mogą to być objawy zakrzepu krwi w płucach (zatorowości płucnej);
- ból, zaczerwienienie lub obrzęk nóg – mogą to być objawy zakrzepu krwi w nodze (zakrzepica żył głębokich);
- zażółcenie skóry i białek oczu (żółtaczką) lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych – mogą to być objawy stanu zapalnego wątroby (zapalenia lub niewydolności wątroby);
- zwiększona wrażliwość skóry na światło słoneczne, lampy kwarcowe i łożka do opalania;
- wysypka mogąca występować na skórze lub owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej (polekowe zmiany liszjowate).

Jeśli wystąpi którekolwiek z wyżej wymienionych ciężkich działań niepożądanych, należy przerwać przyjmowanie leku Cholib i niezwłocznie powiadomić lekarza albo udać się do izby przyjęć najbliższego szpitala – pacjent może wymagać pilnej terapii medycznej.

U niektórych pacjentów podczas przyjmowania leku Cholib, fenofibratu lub symwastatyny wystąpiły następujące działania niepożądane:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- zwiększenie stężenia kreatyniny (substancji wydalanej przez nerki) we krwi;
- zwiększenie stężenia homocysteiny we krwi (zbyt duża ilość tego aminokwasu we krwi wiąże się z wyższym ryzykiem choroby wieńcowej, udaru i choroby naczyń obwodowych, chociaż nie ustalono dotychczas związku przyczynowo-skutkowego).

Częste działania niepożądane (mogą występować u maksymalnie 1 na 10 pacjentów):

- zwiększenie liczby płytek krwi;
- zwiększenie wartości wyników badań krwi oceniających czynność wątroby (aminotransferazy);
- zaburzenia trawienia (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka i wzdęcia);
- zakażenie górnych dróg oddechowych.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą występować u maksymalnie 1 na 100 pacjentów):

- problemy z mięśniami;
- kamienie żółciowe;
- wysypki, swędzenie, czerwone plamy na skórze;
- ból głowy;
- trudności związane z aktywnością seksualną.

Rzadkie działania niepożądane (mogą występować u maksymalnie 1 na 1000 pacjentów):

- mała liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość);
- zdrętwienie lub osłabienie ramion i nóg;
- stan splątania;
- zawroty głowy;
- uczucie wyczerpania (astenia);

- zwiększenie stężenia mocznika (wydalanego przez nerki) – wykazane w badaniach;
- zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (wytwarzanej przez wątrobę) – wykazane w badaniach;
- zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (wytwarzanej przez układ żółciowy) – wykazane w badaniach;
- zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (wytwarzanej przez mięśnie) – wykazane w badaniach;
- zmniejszenie stężenia hemoglobiny (która przenosi tlen we krwi) oraz liczby białych krwinek – wykazane w badaniach;
- problemy ze snem;
- słaba pamięć lub utrata pamięci;
- łysienie;
- zaparcia;
- niestrawność;
- niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą występować u maksymalnie 1 na 10 000 pacjentów):

- ginekomastia (powiększenie piersi u mężczyzn).

Zgłoszono także następujące działania niepożądane, jednak na podstawie dostępnych informacji nie można było określić częstości ich występowania (częstość nieznaną):

- ciężkie alergiczne wysypki skórne z pęcherzami;
- powikłania kamicy żółciowej, takie jak kolka wywołana kamieniami w przewodzie żółciowym, zakażenie przewodów żółciowych lub pęcherzyka żółciowego;
- cukrzyca;
- zaburzenia erekcji;
- uczucie depresji;
- zaburzenia snu, w tym koszmary senne;
- specyficzna choroba płuc z trudnościami w oddychaniu (nazywana śródmiąższową chorobą płuc);
- utrzymujące się osłabienie mięśni;
- zwiększenie stężenia hemoglobiny glikowanej oraz glukozy we krwi (markerów kontroli stężenia glukozy we krwi w przebiegu cukrzycy) – wykazane w badaniach.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Cholib

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Cholib po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Cholib

Substancjami czynnymi leku są fenofibrat i symwastatyna. Każda tabletkę zawiera 145 mg fenofibratu i 20 mg symwastatyny.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkę, co oznacza, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki:

Butylohydroksyanizol (E320), laktoza jednowodna, sodu laurylosiarczan, skrobia żelowana (kukurydziana), sodu dokuzan, sacharoza, kwas cytrynowy jednowodny (E330), hypromeloza (E464), krospowidon (E1202), magnezu stearynian (E572), celuloza mikrokrystaliczna silikonowana (złożona z celulozy mikrokrystalicznej i krzemionki koloidalnej, bezwodnej), kwas askorbinowy (E300).

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy, częściowo hydrolizowany (E1203), tytanu dwutlenek (E171), talk (E553b), lecytyna (uzyskana z nasion soi (E322)), guma ksantanowa (E415), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), żółcień pomarańczowa (E110).

Jak wygląda lek Cholib i co zawiera opakowanie

Owalna, obustronnie wypukła, jasnobrązowa tabletkę powlekana, ze ściętymi krawędziami oraz napisem 145/20 po jednej stronie. Wymiary tabletki to w przybliżeniu 19,3 x 9,3 mm, a masa tabletki to około 734 mg.

Tabletkę są dostarczane w pudełkach tekturowych, z blistrami zawierającymi po 10, 30 lub 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego

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

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tlf. +45 28 11 69 32

Deutschland

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

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH
Eesti filiaal
Tel: + 372 6363052

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: + 371 67 605 580

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 52 051 288

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: +36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

BGP Products AB
Tel: +46 8 555 227 07

United Kingdom

Mylan Products Ltd
Tel: +44 (0) 170 785 3000

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Cholib 145 mg/40 mg tabletki powlekane

fenofibrat/symwastatyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Cholib i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Cholib
3. Jak przyjmować lek Cholib
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Cholib
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Cholib i w jakim celu się go stosuje

Lek Cholib zawiera dwie różne substancje czynne: fenofibrat (należący do grupy nazywanej „fibratami”) i symwastatynę (należącą do grupy nazywanej „statynami”). Obie te substancje są stosowane do zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego, „złego” cholesterolu (cholesterolu LDL) oraz substancji tłuszczowych nazywanych trójglicerydami we krwi. Ponadto obie te substancje zwiększają stężenie „dobrego” cholesterolu (cholesterolu HDL).

Co należy wiedzieć o cholesterolu i trójglicerydach?

Cholesterol jest jednym z wielu tłuszczów obecnych we krwi. Cholesterol całkowity składa się głównie z cholesterolu LDL i cholesterolu HDL.

Cholesterol LDL jest często nazywany „złym” cholesterolem, ponieważ może gromadzić się w ścianach tętnic i tworzyć blaszki miażdżycowe. Z czasem narastanie blaszek może doprowadzić do zatkania tętnic.

Cholesterol HDL jest często nazywany „dobrym” cholesterolem, ponieważ pomaga powstrzymać gromadzenie się „złego” cholesterolu w tętnicach i zapobiega chorobie serca.

Trójglicerydy są innym rodzajem tłuszczów w organizmie. Mogą one zwiększać ryzyko występowania chorób serca.

U większości ludzi zaburzenia stężenia cholesterolu lub trójglicerydów na początku przebiegają bezobjawowo. Lekarz może oznaczyć stężenie lipidów za pomocą prostego badania krwi. Należy regularnie zgłaszać się na wizyty lekarskie w celu kontroli stężenia lipidów we krwi.

Lek Cholib jest stosowany u osób dorosłych z wysokim ryzykiem takich chorób, jak zawał serca i udar mózgu, u których występuje zwiększone stężenie dwóch rodzajów tłuszczów we krwi (trójglicerydów i cholesterolu LDL). Lek ten stosuje się w celu zmniejszenia stężenia trójglicerydów

i zwiększenia stężenia „dobrego” cholesterolu (cholesterolu HDL) u pacjentów, u których stężenie „złego” cholesterolu (cholesterolu LDL) jest kontrolowane za pomocą samej symwastatyny w dawce 40 mg.

Podczas leczenia lekiem Cholib pacjent musi w dalszym ciągu stosować dietę niskotłuszczową i inne środki (np. ćwiczenia, zmniejszanie masy ciała).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Cholib

Kiedy nie przyjmować leku Cholib:

- jeśli pacjent ma uczulenie na fenofibrat lub symwastatynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Cholib (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma uczulenie na orzeszki ziemne, olej arachidowy, lecytynę sojową lub podobne substancje;
- jeśli podczas przyjmowania innych leków u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna lub uszkodzenie skóry w wyniku działania światła słonecznego lub promieniowania ultrafioletowego (UV) (do tych leków należą inne fibraty oraz lek przeciwwzapalny o nazwie „ketoprofen”);
- jeśli pacjent ma zaburzenia wątroby lub pęcherzyka żółciowego;
- jeśli pacjent ma zapalenie trzustki (stan zapalny trzustki powodujący bóle brzucha), który nie jest spowodowany zwiększeniem stężenia tłuszczów we krwi;
- jeśli pacjent ma umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek;
- jeśli u pacjenta wcześniej występowały problemy z mięśniami podczas leczenia lekami zmniejszającymi stężenie tłuszczów we krwi zawierającymi substancje czynne znajdujące się w tym leku lub z innymi lekami z grupy statyn (takie jak atorwastatyna, prawastatyna lub rozuwastatyna) lub fibratów (takie jak bezafibrat lub gemfibrozyl);
- jeśli pacjent już przyjmuje następujące leki:
 - o danazol (syntetyczny hormon stosowany w leczeniu endometriozy);
 - o cyklosporynę (lek często stosowany u pacjentów po przeszczepie narządu);
 - o itrakonazol, ketokonazol, flukonazol lub pozakonazol (leki stosowane w zakażeniach grzybiczych);
 - o inhibitory proteazy HIV, takie jak indynawir, nelfinawir, rytonawir i sakwinawir (leki stosowane w zakażeniach wirusem HIV i AIDS);
 - o erytromycyna, klarytromycyna lub telitromycyna (leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych);
 - o nefazodon (lek stosowany w depresji);
 - o amiodaron (lek stosowany przy nieregularnym biciu serca) lub werapamil (lek stosowany przy wysokim ciśnieniu krwi, bólu w klatce piersiowej związanym z chorobą serca lub przy innych chorobach serca);
 - o leki przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C, takie jak elbaswir, grazoprewir, glekaprewir lub pibrentaswir (stosowane w wirusowym zapaleniu wątroby typu C);
- jeśli pacjent jest już leczony i będzie kontynuować leczenie następującymi lekami:
 - o z grupy fibratów (np. gemfibrozylem);
 - o z grupy statyn (leki stosowane w celu zmniejszenia stężenia tłuszczów we krwi, np. symwastatyna, atorwastatyna);
- jeśli pacjent ma mniej niż 18 lat;
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Nie przyjmować leku Cholib, jeśli którykolwiek z powyższych stanów dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Cholib należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli pacjent ma niedoczynność tarczycy;
- jeśli pacjent ma zaplanowaną operację (może być konieczne przerwanie na krótki czas przyjmowania leku Cholib);
- jeśli pacjent pije duże ilości alkoholu (ponad 21 jednostek (210 ml) czystego alkoholu na tydzień);
- jeśli u pacjenta występuje ból w klatce piersiowej i uczucie braku tchu. Mogą to być objawy zakrzepu krwi w płucach (zatorowości płucnej)];
- jeśli pacjent ma ciężką chorobę płuc;
- jeśli pacjent ma chore nerki;
- jeśli pacjent lub członek rodziny ma dziedziczny problem z mięśniami;
- jeśli pacjent przyjmuje lub przyjmował w ciągu ostatnich 7 dni lek o nazwie kwas fusydowy (lek stosowany w zakażeniach bakteryjnych);
- jeśli pacjent przyjmuje leki przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C, takie jak elbaswir lub grazoprewir (stosowane w wirusowym zapaleniu wątroby typu C).

Jeśli którykolwiek z powyższych stanów dotyczy pacjenta, przed rozpoczęciem przyjmowania leku Cholib należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarza lub farmaceutę należy powiadomić także wtedy, gdy osłabienie mięśni utrzymuje się. W celu rozpoznania i leczenia tej dolegliwości konieczne może być wykonanie dodatkowych badań i przyjmowanie dodatkowych leków.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Cholib lekarz powinien zalecić badanie krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby pacjenta.

Lekarz może też chcieć, by pacjent wykonywał badania krwi, aby sprawdzić czynność wątroby po rozpoczęciu przyjmowania leku Cholib.

Podczas przyjmowania tego leku przez pacjenta lekarz będzie ściśle kontrolował jego stan, sprawdzając, czy nie choruje on na cukrzycę lub nie występuje u niego ryzyko rozwoju cukrzycy. Jest prawdopodobne, że pacjent jest obciążony ryzykiem rozwoju cukrzycy, jeśli ma wysokie stężenie cukrów i tłuszczów we krwi, nadwagę i wysokie ciśnienie krwi.

Lekarz może wykonać badania krwi w celu sprawdzenia stanu mięśni pacjenta przed rozpoczęciem oraz po rozpoczęciu przyjmowania leku Cholib.

Dzieci i młodzież

Nie wolno podawać leku Cholib dzieciom i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

Lek Cholib a inne leki

Jest szczególnie ważne, by powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to także leków, które wydawane są bez recepty, w tym leków ziołowych.

Należy powiadomić lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- danazol (syntetyczny hormon stosowany w leczeniu endometriozy);
- cyklosporyna (lek często stosowany u pacjentów po przeszczepie narządu);

- itrakonazol, ketokonazol, flukonazol lub pozakonazol (leki stosowane w zakażeniach grzybiczych);
- inhibitory proteazy HIV takie jak indynawir, nelfinawir, rytonawir i sakwinawir (leki stosowane w zakażeniach wirusem HIV i AIDS);
- elbaswir, grazoprewir, glekaprewir lub pibrentaswir (leki stosowane w wirusowym zapaleniu wątroby typu C);
- erytromycyna, klarytromycyna lub telitromycyna (leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych);
- nefazodon (lek stosowany w depresji);
- amiodaron (lek stosowany przy nieregularnym biciu serca) lub werapamil (lek stosowany przy wysokim ciśnieniu krwi, bólu w klatce piersiowej związanym z chorobą serca lub przy innych chorobach serca);
- lek z grupy fibratów (np. fenofibrat, gemfibrozyl);
- lek z grupy statyn (np. symwastatyna, atorwastatyna).

Nie przyjmować leku Cholib, jeśli którykolwiek z powyższych stanów dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

W szczególności należy powiadomić lekarza lub farmaceutę o przyjmowaniu któregośkolwiek z następujących leków (przyjmowanie leku Cholib z którymkolwiek z tych leków może zwiększać ryzyko wystąpienia problemów z mięśniami):

- duże dawki co najmniej 1 gram na dobę niacyny (kwasu nikotynowego) lub leczenie zawierające niacynę (lek stosowany w celu zmniejszenia stężenia tłuszczów we krwi);
- kolchicina (lek stosowany w leczeniu dny moczanowej).

Nie przyjmować kwasu fusydowego (lek stosowany w zakażeniach bakteryjnych) podczas stosowania tego leku.

Podobnie jak w przypadku leków wymienionych wcześniej należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce, jeśli pacjent przyjmował ostatnio, przyjmuje obecnie lub planuje przyjmować którykolwiek z poniższych leków:

- leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, fluindion, fenprokumon lub acenokumarol (leki stosowane w celu zapobiegania zakrzepom krwi);
- pioglitazon (szczególna grupa leków stosowanych w leczeniu cukrzycy);
- ryfampicyna (lek stosowany w leczeniu gruźlicy).

Jeśli którykolwiek z powyższych stanów dotyczy pacjenta, przed rozpoczęciem przyjmowania leku Cholib należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Stosowanie leku Cholib z jedzeniem i pićm

Sok grejpfrutowy zawiera co najmniej jeden składnik, który zmienia sposób przetwarzania leku Cholib przez organizm. Nie należy spożywać soku grejpfrutowego podczas stosowania leku Cholib, ponieważ może to zwiększać ryzyko problemów z mięśniami.

Ciąża i karmienie piersią

- Nie należy przyjmować leku Cholib w ciąży, w czasie starań o zajście w ciążę lub podejrzenia ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania leku Cholib, musi natychmiast przerwać przyjmowanie leku i skontaktować się z lekarzem.
- Nie należy przyjmować leku Cholib w czasie karmienia piersią oraz gdy planuje się karmienie piersią, ponieważ nie wiadomo, czy lek przenika do mleka matki.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek Cholib miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie narzędzi lub maszyn. Jednak należy wziąć pod uwagę, że u niektórych osób przyjmujących lek Cholib występują zawroty głowy.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Cholib

Lek Cholib zawiera określone cukry o nazwie laktoza i sacharoza. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Cholib zawiera lecytynę sojową. Jeśli pacjent ma uczulenie na orzeszki ziemne, soję lub olej arachidowy, nie powinien stosować leku Cholib.

3. Jak przyjmować lek Cholib

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz określi właściwą moc leku w zależności od stanu pacjenta, aktualnie stosowanej przez niego terapii i osobistego ryzyka.

Zazwyczaj stosowana dawka to jedna tabletkę na dobę.

Lek Cholib można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Tabletkę należy połknąć, popijając szklanką wody.

Tabletki nie należy rozkruszać ani żuć.

Podczas przyjmowania leku Cholib pacjent powinien w dalszym ciągu stosować dietę niskotłuszczową i inne środki (np. ćwiczenia, zmniejszanie masy ciała).

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Cholib

Jeśli pacjent przyjął większą dawkę leku Cholib niż zalecana lub jeśli lek przyjął ktoś inny, należy powiadomić o tym lekarza lub farmaceutę lub skontaktować się z najbliższym szpitalem.

Pominięcie przyjęcia leku Cholib

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki. Następną tabletkę należy przyjąć o zwykłej porze następnego dnia. W razie obaw należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek Cholib może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

- Niewyjaśniony ból mięśni, tkliwość lub osłabienie mogą być oznakami rozpadu mięśni. Dlatego też w przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, ponieważ w rzadkich przypadkach występowały ciężkie problemy

z mięśniami, w tym rozpad mięśni powodujący uszkodzenie nerek. W bardzo rzadkich przypadkach wystąpiły też zgony. W porównaniu z przyjmowaniem tylko fibratu lub tylko statyny ryzyko rozpadu mięśni jest zwiększone podczas przyjmowania obu tych leków razem, jak ma to miejsce w przypadku leku Cholib. Ryzyko to jest większe u kobiet oraz u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

U niektórych pacjentów podczas przyjmowania fenofibratu lub symwastatyny (są to substancje czynne zawarte w leku Cholib) wystąpiły następujące poważne działania niepożądane:

- reakcje nadwrażliwości (alergiczne), w tym obrzęk twarzy, języka lub gardła, który może powodować trudności w oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy) (rzadko);
- ciężka reakcja alergiczna, która powoduje trudności w oddychaniu lub zawroty głowy (anafilaksja) (bardzo rzadko);
- reakcja nadwrażliwości na lek Cholib z następującymi objawami: ból lub zapalenie stawów, zapalenie naczyń krwionośnych, zwiększona skłonność do powstawania siniaków, wysypki i obrzęk skóry, pokrzywka, nadwrażliwość skóry na słońce, gorączka, nagłe zaczerwienienie twarzy, duszność i złe samopoczucie, objawy podobne do występujących w toczniu (w tym wysypka, zaburzenia stawów i wpływ na białe krwinki);
- kurcze lub bolesne, tkliwe bądź osłabione mięśnie, zerwanie mięśni – mogą to być objawy stanu zapalnego mięśni lub ich rozpadu, co może spowodować uszkodzenie nerek lub nawet śmierć;
- ból brzucha – może to być objaw stanu zapalnego (zapalenia) trzustki;
- ból w klatce piersiowej i uczucie braku tchu – mogą to być objawy zakrzepu krwi w płucach (zatorowości płucnej);
- ból, zaczerwienienie lub obrzęk nóg – mogą to być objawy zakrzepu krwi w nodze (zakrzepica żył głębokich);
- zażółcenie skóry i białek oczu (żółtaczką) lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych – mogą to być objawy stanu zapalnego wątroby (zapalenia lub niewydolności wątroby);
- zwiększona wrażliwość skóry na światło słoneczne, lampy kwarcowe i łóżka do opalania
- wysypka mogąca występować na skórze lub owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej (polekowe zmiany liszjowate).

Jeśli wystąpi którekolwiek z wyżej wymienionych ciężkich działań niepożądanych, należy przerwać przyjmowanie leku Cholib i niezwłocznie powiadomić lekarza albo udać się do izby przyjęć najbliższego szpitala – pacjent może wymagać pilnej terapii medycznej.

U niektórych pacjentów podczas przyjmowania leku Cholib, fenofibratu lub symwastatyny wystąpiły następujące działania niepożądane:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- zwiększenie stężenia kreatyniny (substancji wydalanej przez nerki) we krwi;
- zwiększenie stężenia homocysteiny we krwi (zbyt duża ilość tego aminokwasu we krwi wiąże się z wyższym ryzykiem choroby wieńcowej, udaru i choroby naczyń obwodowych, chociaż nie ustalono dotychczas związku przyczynowo-skutkowego).

Częste działania niepożądane (mogą występować u maksymalnie 1 na 10 pacjentów):

- zwiększenie liczby płytek krwi;
- zwiększenie wartości wyników badań krwi oceniających czynność wątroby (aminotransferazy);
- zaburzenia trawienia (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka i wzdęcia);
- zakażenie górnych dróg oddechowych.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą występować u maksymalnie 1 na 100 pacjentów):

- problemy z mięśniami;
- kamienie żółciowe;

- wysypki, swędzenie, czerwone plamy na skórze;
- ból głowy;
- trudności związane z aktywnością seksualną.

Rzadkie działania niepożądane (mogą występować u maksymalnie 1 na 1000 pacjentów):

- mała liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość);
- zdrętwienie lub osłabienie ramion i nóg;
- stan splątania;
- zawroty głowy;
- uczucie wyczerpania (astenia);
- zwiększenie stężenia mocznika (wydalanego przez nerki) – wykazane w badaniach;
- zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (wytwarzanej przez wątrobę) – wykazane w badaniach;
- zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (wytwarzanej przez układ żółciowy) – wykazane w badaniach;
- zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (wytwarzanej przez mięśnie) – wykazane w badaniach;
- zmniejszenie stężenia hemoglobiny (która przenosi tlen we krwi) oraz liczby białych krwinek – wykazane w badaniach;
- problemy ze snem;
- słaba pamięć lub utrata pamięci;
- łysienie;
- zaparcia;
- niestrawność;
- niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą występować u maksymalnie 1 na 10 000 pacjentów):

- ginekomastia (powiększenie piersi u mężczyzn).

Zgłoszono także następujące działania niepożądane, jednak na podstawie dostępnych informacji nie można było określić częstości ich występowania (częstość nieznaną):

- ciężkie alergiczne wysypki skórne z pęcherzami;
- powikłania kamicy żółciowej, takie jak kolka wywołana kamieniami w przewodzie żółciowym, zakażenie przewodów żółciowych lub pęcherzyka żółciowego;
- cukrzyca;
- zaburzenia erekcji;
- uczucie depresji;
- zaburzenia snu, w tym koszmary senne;
- specyficzna choroba płuc z trudnościami w oddychaniu (nazywana śródmiąższową chorobą płuc);
- utrzymujące się osłabienie mięśni;
- zwiększenie stężenia hemoglobiny glikowanej oraz glukozy we krwi (markerów kontroli stężenia glukozy we krwi w przebiegu cukrzycy) – wykazane w badaniach.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Cholib

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Cholib po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Cholib

Substancjami czynnymi leku są fenofibrat i symwastatyna. Każda tabletką zawiera 145 mg fenofibratu i 40 mg symwastatyny.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkę, co oznacza, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki:

Butylohydroksyanizol (E320), laktoza jednowodna, sodu laurylosiarczan, skrobia żelowana (kukurydziana), sodu dokuzan, sacharoza, kwas cytrynowy jednowodny (E330), hypromeloza (E464), krospowidon (E1202), magnezu stearynian (E572), celuloza mikrokrystaliczna silikonowana (złożona z celulozy mikrokrystalicznej i krzemionki koloidalnej, bezwodnej), kwas askorbinowy (E300).

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy, częściowo hydrolizowany (E1203), tytanu dwutlenek (E171), talk (E553b), lecytyna (uzyskana z nasion soi (E322)), guma ksantanowa (E415), żelaza tlenek czerwony (E172).

Jak wygląda lek Cholib i co zawiera opakowanie

Owalna, obustronnie wypukła, ceglastoczerwona tabletką , ze ściętymi krawędziami oraz napisem 145/40 po jednej stronie. Wymiary tabletki to w przybliżeniu 19,3 x 9,3 mm, a masa tabletki to około 840 mg.

Tabletki są dostarczane w pudełkach tekturowych, z blistrami zawierającymi po 10, 30 lub 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego

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

Mylan Healthcare farmaceutvsko
podjetje d.o.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

Mylan Products Ltd
Tel: +44 (0) 170 785 3000

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.