

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cholib, 145 mg/20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 145 mg fenofibraati ja 20 mg simvastatiini.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160,1 mg laktoosi (monohüdraadina), 145 mg sahharoosi, 0,7 mg letsitiini (E322) (pärit sojaubadest) ja 0,17 mg päikeseloojangukollast FCF (E110).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Kaldservadega ovaalne kaksikkumer punakaspruun õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus 145/20. Tableti mõõtmed on ligikaudu 19,3 x 9,3 mm ja tableti kaal on ligikaudu 734 mg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Cholib on näidustatud täiendava ravina koos dieedi ja kehalise koormusega triglütseriidide taseme alandamiseks ja HDL-kolesterooli taseme suurendamiseks kõrge kardiovaskulaarse riskiga täiskasvanutel, kellel esineb segatüüpi düslipideemia, kui samas annuses simvastatiini monoterapia tagab piisava LDL-kolesterooli taseme languse.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enne Cholib'i ravi alustamist tuleb ravida hüperlipideemia sekundaarseid põhjuseid, nagu kontrollimata II tüüpi diabeet, hüpotüreos, nefrootiline sündroom, düsproteineemia, obstruktiivne maksahaigus, farmakoloogiline ravi (nt suukaudsed östrogeenid) ja alkoholism, ning patsient tuleb panna standardsele kolesterooli- ja triglütseriidide taseme alandamiseks mõeldud dieedile, mida tuleb kogu ravi kestel jätkata.

Annustamine

Soovitav annus on üks tablett ööpäevas. Vältida tuleks greibimahla tarbimist (vt lõik 4.5).

Ravivastuse jälgimiseks tuleb määrata seerumi lipiidide väärtused (üldkolesterool (TC), LDL-kolesterool, triglütseriidid (TG)).

Eakad (≥ 65 -aastased)

Annust ei ole tarvis kohandada. Soovitatakse võtta tavapärane annus, välja arvatud halvenenud neerutalitluse korral, kui glomerulaarfiltratsiooni hinnanguline kiirus on väiksem kui 60 ml/min/1,73 m², sest Cholib on sel juhul vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Neerukahjustusega patsiendid

Cholib on vastunäidustatud mõõduka kuni raske neerupuudulikkusega patsientidel, kelle glomerulaarfiltratsiooni hinnanguline kiirus on väiksem kui 60 ml/min/1,73 m² (vt lõik 4.3).

Kerge neerupuudulikkusega patsientidel, kelle glomerulaarfiltratsiooni hinnanguline kiirus on 60 kuni 89 ml/min/1,73 m², tuleb Cholib'i kasutamisel ettevaatlik olla (vt lõik 4.4).

Maksakahjustusega patsiendid

Cholib'i ei ole maksakahjustusega patsientidel uuritud ja seega on ravim selle ravirühma jaoks vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Lapsed

Cholib on vastunäidustatud lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat (vt lõik 4.3).

Samaaegne ravi

Patsientidel, kes kasutavad elbasviiri või grasopreviiri sisaldavaid ravimeid samal ajal Cholib'iga, ei tohiks simvastatiini annus ületada 20 mg ööpäevas. (Vt lõigud 4.4 ja 4.5.)

Manustamisviis

Iga tablett tuleb tervena klaasitäie veega alla neelata. Tablette ei tohi purustada ega närida. Neid võib võtta koos toiduga või eraldi (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete, maapähklite, soja või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes (vt ka lõik 4.4).
- Teadaolev valgusallergia või fototoksiline reaktsioon fibraadi- või ketoprofeeniravi ajal.
- Aktiivne maksahaigus või seletamatud seerumi transaminaaside pidevad suurenemised.
- Teadaolev sapipõiehaigus.
- Krooniline või äge pankreatiit, välja arvatud äge pankreatiit, mille põhjuseks on raske hüpertriglütserideemia.
- Mõõdukas kuni raske neerupuudulikkus (glomerulaarfiltratsiooni hinnanguline kiirus on väiksem kui 60 ml/min/1,73 m²).
- Tugevate CYP3A4 inhibiitorite (ained, mis suurendavad AUC-d ligikaudu 5 korda või rohkem) (nt itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool, HIV proteaasi inhibiitorid (nt nelfinaviir), botsepreviir, telapreviir, erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin, nefasodoon, ja kobitsistaati sisaldavad ravimid) samaaegne manustamine (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- Gemfibrosiili, tsüklosporiini või danasooli samaaegne manustamine (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- Glekapreviiri/pibrentasviiri samaaegne võtmine (vt lõik 4.5).
- Lapsed (vanuses alla 18 aasta).
- Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).
- Varem statiinide ja/või fibraatide manustamisel esinenud müopaatia ja/või rabdomüolüüs või kindlaks tehtud kreatiini fosfokinaasi taseme tõus enam kui 5 korda normi ülempiirist varasema statiiniravi ajal (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Lihased

Lipiidide taset alandavate ainete, nagu fibraadid ja statiinid, manustamisel on teatatud skeletilihaste toksilisusest, k.a harvadest rabdomüolüüsi juhtudest koos neerupuudulikkusega või ilma selleta. Müopaatia tekkerisk statiinide ja fibraatide kasutamisel on teadaolevalt seotud iga komponendi annusega ja on omane fibraatidele.

Transportvalkude nõrgenenud funktsioon

Maksa OATP transportvalgu nõrgenenud funktsioon võib suurendada simvastatiini süsteemset ekspositsiooni ning suurendada müopaatia ja rabdomüolüüsi riski. Nõrgenenud funktsioon võib tekkida ravimite (nt tsüklosporiin) koostoimest põhjustatud inhibeerimise tõttu või SLCO1B1 c.521T>C genotüübi kandjatel.

Patsientidel, kelle SLCO1B1 geeni alleel (c.521T>C) on kodeeritud vähemaktiivse OATP1B1 valgu jaoks, on simvastatiini süsteemne ekspositsioon ja müopaatia risk suurem. Simvastatiini suure annusega (80 mg) seotud müopaatia risk on üldiselt ligikaudu 1%, ilma geneetiliste analüüsides. Uuringu SEARCH tulemuste põhjal on homosügootse C-alleeli kandjatel, keda ravitakse 80 mg, müopaatia risk ühe aasta jooksul 15%, samas kui heterosügootse C-alleeli kandjatel on see 1,5%. Kõige levinuma genotüübiga patsientide vastav risk on 0,3% (vt lõik 5.2).

Immuunvahendatud nekrotiseeriv müopaatia

Harva on teatatud immuunvahendatud nekrotiseeriva müopaatia esinemisest. See on autoimmuunne müopaatia, mis on seotud statiini kasutamisega. Immuunvahendatud nekrotiseerivat müopaatiat iseloomustavad proksimaalsete lihaste nõrkus ja kreatiinkinaasi sisalduse tõus vereseerumis, mis püsivad ka pärast statiinravi lõpetamist; positiivne anti-HMG CoA reduktaasi antikeha; lihasbiopsia, mis näitab nekrotiseerivat müopaatiat; ja paranemine ravimisel immunosupressiivsete ainetega. Vajalik võib olla neuromuskulaarne ja seroloogiline lisauuring. Vajalikuks võib osutada ravi immunosupressiivsete ainetega. Enne teise statiini manustamist kaaluda hoolikalt immuunvahendatud nekrotiseeriva müopaatia riski. Kui ravi alustatakse teise statiiniga, jälgida immuunvahendatud nekrotiseeriva müopaatia nähte ja sümptomeid.

Ravimpreparaadi koostoimete põhjustatud müopaatiariski vähendamise meetmed

Lihaste toksilisuse risk võib suurened, kui Cholib'i manustatakse koos mõne muu fibraadi, statiini, niatsiini, fusidiinhappe või teiste spetsiifiliste samal ajal manustatavate ainetega (konkreetsed koostoimed vt lõik 4.5). Arstid, kes kaaluvad Cholib'i ja niatsiini (nikotiinhappe) või niatsiini sisaldavate ravimpreparaatide lipiidisisaldust muutvate annuste (≥ 1 g ööpäevas) kombineerimist ravis, peaksid võimalikku kasu ja riske hoolikalt kaaluma ning patsiente eriti ravi esimestel kuudel ja ükskõik kumma ravimpreparaadi annuse suurendamisel lihasvalu, -tundlikkuse või -nõrkuse nähtude ja sümptomite suhtes tähelepanelikult jälgima.

Simvastatiini ja tugevate (CYP)3A4 inhibiitorite samaaegne manustamine suurendab oluliselt müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkeriski (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Simvastatiin on väljavoolutransporteri rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat. BCRP inhibiitoritena toimivate toodete samaaegne võtmine (nt elbasviir ja grasopreviir) võib põhjustada simvastatiini plasmakontsentratsiooni suurenemist ja suurenenud müopaatia ohtu; seetõttu tuleb olenevalt määratud annusest kaaluda simvastatiini annuse kohandamist. Elbasviiri ja grasopreviiri samaaegset võtmist simvastatiiniga ei ole uuritud; siiski ei tohi simvastatiini ööpäevane annus ületada 20 mg patsientidel, kes saavad samaaegset ravi elbasviiri või grasopreviiri sisaldavate toodetega (vt lõik 4.5).

Müopaatia risk suureneb, kui pärssiv toime plasma HMG-CoA reduktaasile on tugev (st simvastatiini ja simvastatiinhappe suurenenud sisaldus plasmas), see võib osaliselt olla põhjustatud simvastatiini metabolismile ja/või transporditeedele mõjuvate ravimite koostoimest (vt lõik 4.5).

Cholib'i ei tohi koosmanustada fusidiinhappega. On olnud teateid rabdomüolüüsist (sealhulgas mõned surmajuhtumid) patsientidel, kes said statiini kombineeritult fusidiinhappega (vt lõik 4.5). Patsientidel, kellel peetakse vajalikuks süsteemse fusidiinhappe kasutamist, tuleks katkestada statiinravi kogu fusidiinhappe ravi ajal. Patsientidele tuleks soovitada otsida koheselt meditsiinilist abi, kui neil peaks tekkima mõni lihasnõrkuse, -valu või -tundlikkuse sümptom.

Statiinravi võib taasalustada seitse päeva pärast viimast fusidiinhappe annust. Erakordsetel juhtudel, kui pikaajaline süsteemne fusidiinhappe manustamine on vajalik, nt raskete infektsioonide raviks, tuleks koosmanustamist Cholib'iga kaaluda vaid juhtumipõhiselt ja hoolika meditsiinilise järelevalve all.

Kreatiini kinaasi mõõtmine

Kreatiini kinaasi ei tohi mõõta suurt pingutust nõudva treeningu järel ega muu kreatiini kinaasi suurenemise veenva põhjuse korral, kuna see muudab väärtuse tõlgendamise keeruliseks. Kui kreatiini kinaasi tasemed on algväärtusest oluliselt kõrgemad (> 5 korda normi ülempiirist), tuleb tasemeid 5 kuni 7 päeva hiljem tulemuste kinnitamiseks uuesti mõõta.

Enne ravi

Kõiki ravi alustavaid patsiente või neid, kelle simvastatiini annust suurendatakse, tuleb müopaatia tekkeohust teavitada ja neil tuleb paluda igasugusest seletamatust lihasvalust, -tundlikkusest või -nõrkusest kohe teada anda.

Rabdomüolüüsi eelsoodumusega patsientide puhul tuleb ettevaatlik olla. Järgmistel juhtudel tuleb enne ravi alustamist viitealgväärtuse määramiseks kreatiini kinaasi taset mõõta:

- Eakas (≥ 65 -aastane) patsient
- Naissoost patsient
- Neerukahjustusega patsient
- Kontrollimata hüpotüreos
- Hüpoalbumineemia
- Patsiendil või tema perekonnas on esinenud pärilikke lihaste haigusi
- Patsiendil on varem statiini või fibraadi kasutamisel lihaste toksilisust esinenud
- Alkoholi kuritarvitamine

Sellistes olukordades tuleb kaaluda raviga kaasneva riski ja võimaliku kasu suhet ning soovitatav on patsienti kliiniliselt jälgida.

Viitealgväärtuse määramiseks tuleb kreatiini fosfokinaasi tasemeid mõõta ja soovitatav on patsienti kliiniliselt jälgida.

Kui patsiendil on varem fibraadi või statiini manustamisel lihashaigusi esinenud, tuleb mõne teise samasse ravimiklassi kuuluva ravimiga ravi alustamisel olla ettevaatlik. Kui kreatiini kinaasi tasemed on algväärtusest oluliselt kõrgemad (> 5 korda normi ülempiirist), ei tohi ravi alustada.

Kui müopaatia kahtlustatakse mõnel muul põhjusel, tuleb ravi katkestada.

Cholib'i ravi tuleb ajutiselt peatada mõned päevad enne suurt plaanilist lõikust ja ootamatu tõsise meditsiinilise või kirurgilise seisundi korral.

Maksahäired

Mõnedel simvastatiini või fenofibraadiga ravitud patsientidel on teatatud transaminaasi taseme suurenemisest. Enamikul juhtudel olid need suurenemised mööduvad, väikesed ja asümptomaatilised ning ei nõudnud ravi katkestamist.

Transaminaasi tasemeid tuleb jälgida enne ravi algust, esimese 12 ravikuu jooksul iga 3 kuu tagant ja pärast seda perioodiliselt. Patsientide suhtes, kellel transaminaasi tasemed suurenevad, tuleb olla tähelepanelik ja ravi tuleb katkestada, kui aspartaadi aminotransferaasi (AST) ehk seerumi glutamaat- oksaloatsetaadi transaminaasi (SGOT) jaalaniini aminotransferaasi (ALT) ehk seerumi glutamaat-püruvaadi transaminaasi (SGPT) tasemed suurenevad rohkem kui 3 korda üle normi ülempiiri.

Kui ilmnevad hepatiidi sümptomid (nt kollatõbi, sügelus) ja laboratoorsed analüüsid kinnitavad diagnoosi, tuleb Cholib'i ravi lõpetada.

Cholib'i kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, kui patsient tarbib suurtes kogustes alkoholi.

Pankreatiit

Fenofibraati võtvatel patsientidel on teatatud pankreatiidi esinemisest (vt lõigud 4.3 ja 4.8). See võib tähendada, et ravim ei ole raske hüpertriglütserideemia, suurenenud indutseeritud pankrease ensüümide aktiivsuse tõusu või sekundaarsete nähtudega, mis ilmnevad sapiteede kivide või ühissapijuha ummistava liiva näol, patsientidel tõhus.

Neerude talitus

Cholib on vastunäidustatud mõõduka kuni raske neerukahjustuse korral (vt lõik 4.3).

Kerge neerupuudulikkusega patsientide puhul, kelle glomerulaarfiltratsiooni hinnanguline kiirus on 60 kuni 89 ml/min/1,73 m², tuleb Cholib'i kasutamisel ettevaatlik olla (vt lõik 4.2).

Fenofibraadi monoteraapiat või fenofibraati koos statiinidega saanud patsientidel on teatatud seerumi kreatiniinitaseme pöörduvast suurenemisest. Seerumi kreatiniinitase suurenes üldiselt aja jooksul stabiilselt; pikaajalise ravi korral ei näidanud seerumi kreatiniinitase pideva tõusmise märke ning langes pärast ravi katkestamist tagasi algväärtuseni.

Kliinilistes uuringutes suurenes 10% patsientidest, kes said nii fenofibraati kui simvastatiini, kreatiniinitase algväärtuse suhtes rohkem kui 30 µmol/l; statiini monoteraapia korral oli see 4,4%. 0,3% patsientidest, kes said nimetatud toimeaineid korraga, täheldati kliiniliselt olulist kreatiniinitaseme suurenemist väärtusteni > 200 µmol/l.

Ravi tuleb katkestada, kui kreatiniinitase tõuseb 50% normi ülempiirist kõrgemale. Kreatiniinitaset on soovitatav mõõta esimese 3 ravikuu jooksul ja pärast seda perioodiliselt.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Mõnede statiinide ja fenofibraadi kasutamisel on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemisest eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.8). Sellele võivad viidata düspnoe, kuiv köha ja üldise tervise halvenemine (väsimus, kaalulangus ja palavik). Kui patsiendil kahtlustatakse interstitsiaalset kopsuhaigust, tuleb Cholib'i ravi katkestada.

Diabeet

Mõnede tõendite kohaselt tõstavad statiinid ravimiklassina veresuhkru taset ja mõnedel patsientidel, kel on oht tulevikus diabeeti haigestuda, võib tekkida hüperglükeemia, mida tuleb ravida nagu diabeetigi. Samas kaalub selle riski üles vaskulaarse riski vähenemine statiinide kasutamisel ja seega ei tohiks seetõttu statiiniravi katkestada. Diabeediriskiga patsiente (kelle veresuhkur on tühja kõhuga 5,6 kuni 6,9 mmol/l, KMI > 30 kg/m², triglütseriidide tase on tõusnud ja kellel on kõrge vererõhk) tuleb nii kliiniliselt kui ka biokeemiliselt ravijuhiste kohaselt jälgida.

Venoosne trombemboolia

FIELD uuringus teatati kopsuemboolia esinemise statistiliselt olulisest suurenemisest (0,7% platseeborühmas ja 1,1% fenofibraati saanute rühmas; p = 0,022) ning süvaveeni tromboosi statistiliselt ebaolulisest suurenemisest (platseebo rühmas 1,0% (48-l patsiendil 4900-st) ja fenofibraadi rühmas 1,4% (67-l patsiendil 4895-st); p = 0,074). Venoosse trombemboolia tekkeriski suurenemine võib olla seotud suurenenud homotsüsteiinitasemega, mis on tromboosi riskitegur, ja teiste tuvastamata teguritega. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole selge. Seega tuleb varem kopsuembooliat kogenud patsientide puhul ettevaatlik olla.

Raskekujuline müasteenia

Üksikutel juhtudel on statiinid põhjustanud uue raskekujulise müasteenia või okulaarse müasteenia teket või süvendanud olemasolevat (vt lõik 4.8). Cholib'i kasutamine tuleb sümptomite süvenemise korral lõpetada. Sama või muu statiini (taas-)alustamisel on teatatud haiguse taastekkest.

Abiained

Kuna see ravimpreparaat sisaldab laktoosi, ei tohi harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, Lapi laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid seda ravimpreparaati võtta.

Kuna see ravimpreparaat sisaldab sahharoosi, ei tohi harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi imendumishäire või sahharoos-isomaltasüüsi puudulikkusega patsiendid seda ravimit võtta.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

See ravimpreparaat sisaldab päikeseloojangukollast FCF (E110), mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid Cholib'iga pole uuritud.

Monoteraapiaid puudutavad koostoimed

CYP3A4 inhibiitorid

Simvastatiin on tsütokroomi P450 3A4 substraat.

Võimalik koostoime HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega võib tekkida mitme mehhanismi kaudu. Ravimid või taimsed tooted, mis inhibeerivad kindlaid ensüüme (nt CYP3A4) ja/või transporditeid (nt OATP1B) võivad suurendada simvastatiini ja simvastatiinhappe kontsentratsiooni plasmas ning põhjustada sellega suuremat müopaatia/rabdomüolüüsi riski.

Tsütokroomi P450 3A4 tugevad inhibiitorid suurendavad müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkeriski, suurendades simvastatiiniravi ajal HMG-CoA reduktaasi inhibeeriva toime kontsentratsiooni plasmas. Inhibiitorite hulka kuuluvad itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin, HIV proteaasi inhibiitorid (nt nelfinaviir), kobitsistaat ja nefasodoon.

Itrakonasooli, ketokonasooli, posakonasooli, HIV proteaasi inhibiitorite (nt nelfinaviiri), kobitsistaadi, erütromütsiini, klaritromütsiini, telitromütsiini ja nefasodooniga kombineerimine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui itrakonasooli-, ketokonasooli-, posakonasooli-, erütromütsiini-, klaritromütsiini- või telitromütsiiniravi on vältimatu, tuleb Cholib'i manustamine selleks ajaks katkestada.

Cholib'i kombineerimisel teatud tugevate CYP3A4 inhibiitoritega tuleb olla ettevaatlik.

Need inhibiitorid on flukonasool, verapamiil ja diltiaseem (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Tutvuge kõigi samal ajal kasutatavate ravimite teabega, et saada lisateavet nende võimalike koostoimete kohta simvastatiiniga ja/või ensüümi või transporterite muutuste potentsiaaliga ning annuse ja raviskeemide võimalike kohandamiste kohta.

Danasool

Danasooli ja simvastatiini samaaegne manustamine suurendab müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkeriski. Simvastatiini päevane annus ei tohi ületada danasooli saavatel patsientidel 10 mg. Seega on Cholib'i ja danasooli samaaegne manustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini ja simvastatiini samaaegne manustamine suurendab müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkeriski. Kuigi tekkemehhanism pole täielikult selge, on täheldatud, et tsüklosporiin suurendab oletatavasti osaliselt CYP3A4 ja OATP-1B1 transporterite inhibitsiooni tõttu simvastatiinhappe hulka plasmas (AUC). Kuna simvastatiini päevane annus ei tohi ületada tsüklosporiini võtvate patsientide puhul 10 mg, on Cholib'i ja tsüklosporiini samaaegne manustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Amiodaroon, amlodipiin, diltiaseem ja verapamiil

Amiodarooni, amlodipiini, diltiaseemi ja verapamiili ning 40 mg päevase annusega simvastatiini samaaegne kasutamine suurendab müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkeriski.

Kliinilises uuringus teatati müopaatia esinemisest 6% patsientidel, kes said amiodarooni ja 80 mg simvastatiini, samas kui üksnes 80 mg simvastatiini saanud patsientidest esines müopaatiat 0,4%-l.

Amlodipiini ja simvastatiini samaaegne manustamine suurendas simvastatiinhappe hulka 1,6 korda.

Diltiaseemi ja simvastatiini samaaegne manustamine suurendas tõenäoliselt CYP3A4 pärssimise tõttu simvastatiinhappe hulka 2,7 korda.

Verapamiili ja simvastatiini samaaegne manustamine suurendas tõenäoliselt osaliselt CYP3A4 pärssimise tõttu simvastatiinhappe hulka plasmas 2,3 korda.

Seega ei tohi Cholib'i päevane annus ületada amiodarooni, amlodipiini, diltiaseemi või verapamiili manustavate patsientide puhul 145 mg/20 mg.

Rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) inhibiitorid

BCRP inhibiitoritena toimivate ravitoodete, sealhulgas elbasviiri ja grasopreviiri sisaldavate toodete samaaegne võtmine võib põhjustada simvastatiini plasmakontsentratsiooni suurenemist ja suurenenud müopaatia ohtu (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Muud statiinid ja fibraadid

Gemfibrosiil suurendab simvastatiini AUC-d, võimalik et glükuronisatsioonitee pärssimise tõttu, 1,9 korda. Gemfibrosiili ja simvastatiini samaaegne manustamine suurendab oluliselt müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkeriski. Patsientidel, kes saavad samal ajal muid fibraate või statiine, suureneb samuti rabdomüolüüsi tekkerisk. Seega on Cholib'i ja gemfibrosiili, muude fibraatide või statiinide samaaegne manustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Niatsiin (nikotiinhape)

Statiinide ja niatsiini (nikotiinhappe) samaaegse manustamisega lipiidisisaldust muutvates annustes (≥ 1 g päevas) on seostatud müopaatia/rabdomüolüüsi esinemisjuhte, kuna on teada, et niatsiin ja statiinid võivad eraldi manustades müopaatiat põhjustada.

Arstid, kes kaaluvad Cholib'i ja niatsiini (nikotiinhappe) või niatsiini sisaldavate ravimpreparaatide lipiidisisaldust muutvate annuste (≥ 1 g päevas) kombineerimist ravis, peaksid võimalikku kasu ja riske hoolikalt kaaluma ning patsiente eriti ravi esimestel kuudel ja ükskõik kumma ravimpreparaadi annuse suurendamisel lihasvalu, -tundlikkuse või -nõrkuse suhtes tähelepanelikult jälgima.

Fusidiinhape

Müopaatia, sealhulgas rabdomüolüüsi tekkerisk võib suurened a süsteemse fusidiinhappe ja statiinide samaaegsel manustamisel. Antud kombinatsiooni koosmanustamine võib põhjustada mõlema aine plasmakontsentratsioonide tõusu. Selle koostoime mehhanism (kas see on farmakodünaamiline või farmakokineetiline või mõlemat) on teadmata. On olnud teateid rabdomüolüüsist (sealhulgas mõned surmajuhtumid) patsientidel, kes said seda kombinatsiooni.

Kui ravi fusidiinhappega on vajalik, tuleks ravi Cholib'iga katkestada kogu fusidiinhapperavi ajaks (vt ka lõik 4.4).

Greibimahl

Greibimahl inhibeerib ensüümi CYP3A4. Suures koguses (üle 1 liitri päevas) greibimahla ja simvastatiini samaaegse tarbimise tagajärjel suurenes simvastatiinhappe hulk plasmas 7 korda. 240 ml greibimahla tarbimine hommikul ja simvastatiini manustamine öhtul põhjustasid samuti simvastatiinhappe hulga 1,9-kordse suurenemise plasmas. Greibimahla tarbimist tuleb seega Cholib'i ravi ajal vältida.

Kolhitsiin

Kolhitsiini ja simvastatiini samaaegsel kasutamisel neerupuudulikkusega patsientidel on teatatud müopaatia ja rabdomüolüüsi esinemisest. Seega on soovitatav kolhitsiini ja Cholib'i võtvaid patsiente hoolikalt kliiniliselt jälgida.

K-vitamiini antagonistid

Fenofibraat ja simvastatiin parandavad K-vitamiini antagonistide toimet ning võivad veritsusohu suurendada. Suukaudsete antikoagulantide annust on soovitatav ravi alguses umbes ühe kolmandiku võrra vähendada ja seejärel vajaduse korral vastavalt INR-i jälgimisele samm-sammult kohandada. INR tuleb enne Cholib'i ravi alustamist ja varajase ravi käigus piisavalt sageli kindlaks määrata veendumaks, et INR on terapeutilises vahemikus. INR-i saab suukaudseid antikoagulante võtvate patsientide jaoks soovitatavate intervallidega jälgida. Kui Cholib'i annust muudetakse või ravimi manustamine katkestatakse, tuleb sama protseduuri korrata. Cholib'i ravi ei ole seostatud veritsusega patsientidel, kes ei võta antikoagulante.

Glitasoonid

Fenofibraadi ja glitasoonide samaaegsel manustamisel on teatatud mõnedest paradoksaalsetest HDL-C pöörduva vähenemise juhtudest. Seega, kui Cholib'i manustatakse koos glitasoonidega, on soovitatav HDL-C jälgida ja üks kahest ravist liiga madala HDL-C korral katkestada.

Rifampitsiin

Kuna rifampitsiin on tugev CYP3A4 indutseerija, mis kiirendab simvastatiini metabolismi, ei pruugi simvastatiin pikaajalist rifampitsiini ravi (nt tuberkuloosiravi) saavate patsientide puhul tõhus olla. Normaalsetel vabatahtlikel vähenes simvastatiinhappe hulk plasmas rifampitsiini samaaegsel manustamisel 93% võrra.

Toimed teiste ravimpreparaatide farmakokineetilistele omadustele

Fenofibraat ja simvastatiin ei ole CYP3A4 inhibiitorid ega indutseerijad. Seega ei mõjuta Cholib tõenäoliselt ensüümi CYP3A4 kaudu metaboliseeritud ainete plasmakontsentratsioone.

Fenofibraat ja simvastatiin ei ole CYP2D6, CYP2E1 ega CYP1A2 inhibiitorid. Fenofibraat on ensüümi CYP2C9 kerge kuni mõõdukas inhibiitor ja ensüümide CYP2C19 ja CYP2A6 nõrk inhibiitor.

Patsiente, kellele manustatakse korraga Cholib'i ja ensüümi CYP2C19, CYP2A6 või iseäranis CYP2C9 metaboliseeritavate madala terapeutilise indeksiga ravimeid, tuleb hoolikalt jälgida ning nende ravimite annust on soovitatav vajaduse korral muuta.

Koostoime simvastatiini ja fenofibraadi vahel

Fenofibraadi korduvmanustamise toimeid ühe või mitme annuse simvastatiini farmakokineetikale on uuritud tervetel vabatahtlikel kahes väiksemas uurimuses (n=12), millele järgnes suurem (n= 85).

Ühes uuringus vähenes simvastatiinhappe (SVH), simvastatiini peamise aktiivse metaboliidi, AUC 42% võrra (90% CI 24.56%), kui ühekordne simvastatiini 40 mg annus kombineeriti korduva fenofibraadi 160 mg annuste manustamisega. Teises uuringus [Bergman jt, 2004] viisid korduvad simvastatiini 80 mg ja fenofibraadi 160 mg annuste manustamised SVH AUC alanemiseni 36% võrra (90% CI 30.42%). Suuremas uuringus ilmnes SVH AUC alanemine 21% võrra (90% CI 14.27%) pärast korduvaid simvastatiini 40 mg ja fenofibraadi 145 mg annuste koosmanustamisi öhtuti. See ei olnud oluliselt erinev 29%-lisest (90% CI 22.35%) SVH AUC alanemisest, mis ilmnes, kui koosmanustamine toimus 12-tunnise vahega – simvastatiin 40 mg öhtuti ja fenofibraat 145 mg hommikuti.

Ei uuritud, kas fenofibraat omas toimet teistele simvastatiini aktiivsetele metaboliitidele.

Täpne koostoimemehhanism ei ole teada. Olemasolevate kliiniliste andmete põhjal ei olnud toime LDL-C alanemisele oluliselt erinev simvastatiini monoterapiast, kui LDL-C on kontrollitud raviga alustamise ajal.

Kõrgeima registreeritud annuse, simvastatiini 40 või 80 mg korduv annustamine ei mõjutanud fenofibriinhappe plasmataseme püsikontsentratsiooni.

Allolevas tabelis on toodud koostoimeid omavate ainete väljakirjutamise soovitusete kokkuvõte (vt ka lõigud 4.2 ja 4.3).

Koostoimet omavad ained	Soovitused ravimi määramiseks
Tugevad CYP3A4 inhibiitorid: itrakonasool ketokonasool flukonasool posakonasool erütromütsiin klaritromütsiin telitromütsiin HIV proteaasi inhibiitorid (nt nelfinaviir) nefasodoon kobitsistaat	Cholib'i puhul vastunäidustatud
Danasool Tsüklosporiin	Cholib'i puhul vastunäidustatud
Gemfibrosiil, muud statiinid ja fibraadid	Cholib'i puhul vastunäidustatud
Amiodaroon Verapamiil Diltiaseem Amlodipiin	Ärge võtke rohkem kui üks Cholib'i 145 mg/20 mg tablett ööpäevas, välja arvatud juhul, kui kliiniline kasu on riskist suurem.
Elbasviir Grasopreviir	Ärge võtke rohkem kui üks Cholib'i 145 mg / 20 mg tablett ööpäevas.
Glekapreviir Pibrentasviir	Cholib'i puhul vastunäidustatud
Niatsiin (nikotiinhape) ≥ 1 g/päevas	Vältige koos Cholib'iga võtmist, välja arvatud juhul, kui kliiniline kasu on riskist suurem. Jälgige patsiente lihasvalu, -tundlikkuse või -nõrkuse nähtude ja sümptomite suhtes.
Fusidiinhape	Patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Võib kaaluda Cholib'i ravi ajutist katkestamist.
Greibimahl	Vältige Cholib'i võtmise ajal.
K-vitamiini antagonistid	Kohandage nende suukaudsete antikoagulantide annust vastavalt INR-le.
Glitasoonid	Jälgige HDL-C ja katkestage üks kahest ravist (glitasooni või Cholib'i ravi), kui HDL-C on liiga madal.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Cholib

Kuna simvastatiin on raseduse ajal vastunäidustatud (vt edasi), on ka Cholib raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fenofibraat

Fenofibraadi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud toksilist toimet embrüole emasloomal toksilisuse vahemikku jäävate annuste juures (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Seega tohib raseduse ajal fenofibraati kasutada üksnes pärast riski/kasu suhte hoolikat kaalumist.

Simvastatiin

Simvastatiin on vastunäidustatud raseduse ajal. Selle ohutus rasedatel ei ole tõestatud. Ema ravimisel simvastatiiniga võib loote mevalonaaditase langeda (mevalonaat on kolesterooli biosünteesi eelühend). Seetõttu ei tohi simvastatiini kasutada naistel, kes on rasedad, kavatsevad rasestuda või arvavad end

olevat rasedad. Simvastatiiniravi tuleb raseduse ajaks või seniks, kuni on kindlaks tehtud, et naine ei ole rase, katkestada.

Imetamine

Ei ole teada, kas fenofibraat, simvastatiin ja/või nende metaboliidid erituvad rinnapiima. Seega on Cholib vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Loomadel on täheldatud pöörduvat toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

Fertiilsuse kohta Cholib'i kasutamisel ei ole kliinilisi andmeid.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Fenofibraadil puudub või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Simvastatiini turuletulekujärgselt on harva teatatud peeringlusest. Seda kõrvaltoimet tuleks Cholib'i ravi ajal sõidukite juhtimisel või masinate käsitlemisel arvestada.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Cholib'i ravi ajal kõige sagedamini täheldatud ravimi kõrvaltoimed on vere kreatiniinitaseme tõus, ülemiste hingamisteede infektsioon, trombotsüütide hulga suurenemine, gastroenteriit ja alaniini aminotransferaasi taseme suurenemine.

Kõrvaltoimete tabuleeritud loetelu

Neljas 24 nädalat kestnud topeltpimesas kliinilises uuringus manustati 1237 patsiendile samaaegselt fenofibraati ja simvastatiini. Nende nelja uuringu koondanalüüsis oli ravi katkestamise määr ravimi kõrvaltoimete tõttu pärast 12 nädalat 5,0% (51 katsealust 1012-st), kui päevas manustati 145 mg/20 mg fenofibraati ja simvastatiini, ning 1,8% (4 katsealust 225-st), kui 12 nädala jooksul manustati päevas 145 mg/40 mg fenofibraati ja simvastatiini.

Fenofibraati ja simvastatiini korraga manustanud patsientidel teatatud ravimi kõrvaltoimed on loetletud allpool organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kaupa.

Cholib'i kõrvaltoimed vastavad andmetele, mis on teada selle kahe toimeaine, fenofibraadi ja simvastatiini kohta.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on järjestatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Fenofibraadi ja simvastatiini (Cholib'i) koosmanustamisel täheldatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon, gastroenteriit	sage
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsüütide hulga suurenemine	sage
Maksa ja sapiteede häired	Alaniini aminotransferaasi suurenemine	sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Dermatiit ja ekseem	aeg-ajalt
Uuringud	Vere kreatiniinitaseme suurenemine (vt lõigud 4.3 ja 4.4)	väga sage

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Vere kreatiniinitaseme suurenemine: 10% patsientidest, kes manustasid nii fenofibraati kui ka simvastatiini, suurenes kreatiniinitase algväärtuse suhtes rohkem kui 30 µmol/l; statiini monoterapia korral oli see 4,4%. 0,3% patsientidest, kes nimetatud toimeaineid korraga manustasid, täheldati kliiniliselt olulist kreatiniinitaseme suurenemist väärtusteni ≥ 200 µmol/l.

Lisateave fikseeritud annusega kombinatsiooni kuuluvate individuaalsete toimeainete kohta

Allpool on loetletud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud täiendavad kõrvaltoimed, mida seostatakse simvastatiini või fenofibraati sisaldavate ravimpreparaatide kasutamisega ja mis võivad Cholib'i kasutamisel esineda. Sageduste kategooriad põhinevad EL-is saadaoleva simvastatiini ja fenofibraadi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed (fenofibraat)	Kõrvaltoimed (simvastatiin)	Sagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	Hemoglobiinisalduse vähenemine Valgete vereliblede hulga vähenemine		harv
		Aneemia	harv
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus		harv
		Anafülaksia	väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired		Diabeet****	teadmata
Psühhiaatrilised häired		Unetus	väga harv
		Unehäired, sh õudusunenäod, depressioon	teadmata
Närvisüsteemi häired	Peavalu		aeg-ajalt
		Paresteesia, pearinglus, perifeerne neuropaatia	harv
		Mälu halvenemine / mälukaotus	harv
		Raskekujuline müasteenia	teadmata
Silma kahjustused		Hägune nägemine, nägemiskahjustus	harv
		Okulaarne müasteenia	teadmata
Vaskulaarsed häired	Trombemboolia (kopsuemboolia, süvaveeni tromboos)*		aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Interstitiaalne kopsuhaigus	teadmata
Seedetrakti häired	Gastrointestinaalsed nähud ja sümptomid (köhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhupuhitus)		sage
	Pankreatiit*		aeg-ajalt
		Kõhukinnisus, düspepsia	harv

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed (fenofibraat)	Kõrvaltoimed (simvastatiin)	Sagedus
Maksa ja sapiteede häired	Transaminaaside taseme suurenemine		sage
	Sapikivid		aeg-ajalt
	Sapikivide põhjustatud komplikatsioonid (nt koletsüstiit, kolangiit, sapipõiekoolikud jne)		teadmata
		Gammaglutamüültransferaasi taseme suurenemine	harv
		Hepatiit/kollatõbi Maksapuudulikkus	väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Tõsised nahareaktsioonid (nt multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs jne)		teadmata
	Naha ülitundlikkus (nt lööve, sügelus, urtikaaria)		
	Alopeetsia		harv
	Valgustundlikkusreaktsioonid		harv
		Ülitundlikkussündroom***	harv
		Lihhenoidsed ravimlööbed	väga harv
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihashaigused (nt müalgia, müosiit, lihaskrambid ja -nõrkus)		aeg-ajalt
	Rabdomüolüüs neerupuudulikkusega või ilma selleta (vt lõik 4.4)		harv
		Müopaatia** Immuunvahendatud nekrotiseeriv müopaatia (vt lõik 4.4)	harv
		Tendinopaatia	teadmata
		Lihasurebend	väga harv
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Seksuaalhäired		aeg-ajalt
		Erektsioonihäired	teadmata
		Günekomastia	väga harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia	harv

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed (fenofibraat)	Kõrvaltoimed (simvastatiin)	Sagedus
Uuringud	Vere homotsüsteiini taseme suurenemine (vt lõik 4.4)*****		väga sage
	Vere urea taseme suurenemine		harv
		Vere aluselise fosfataasi taseme suurenemine	harv
		Vere kreatiini fosfokinaasi taseme suurenemine	harv
		Glükosüleeritud hemoglobiini taseme suurenemine	teadmata
		Vere glükoositaseme suurenemine	teadmata

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Pankreatiit

* 9795 II tüüpi diabeeti põdeva patsiendiga tehtud randomiseeritud platseebokontrollitud uuringus FIELD täheldati fenofibraati manustanud patsientidel platseebot saanud patsientidega võrreldes pankreatiidi esinemisjuhtude statistiliselt olulist suurenemist (0,8% versus 0,5%; p=0,031).

Trombemboolia

* Uuringus FIELD teatati kopsuemboolia esinemise statistiliselt olulisest suurenemisest (0,7% [32 patsiendil 4900-st] platseeborühmas ja 1,1% [53 patsiendil 4895-st] fenofibraati manustanud rühmas; p=0,022) ning süvaveeni tromboosi statistiliselt ebaolulisest suurenemisest (platseebo korral 1,0% [48 patsiendil 4900-st] ja fenofibraadi korral 1,4% [67 patsiendil 4895-st]; p=0,074).

Müopaatia

** Kliinilises uuringus esines patsientidel, kes manustasid päevas 80 mg simvastatiini, võrreldes patsientidega, kes manustasid päevas 20 mg sama toimeainet, müopaatia sagedamini (vastavalt 1,0% vs 0,02%).

Ülitundlikkussündroom

*** Harva on teatatud ilmse ülitundlikkussündroomi esinemisest, mis hõlmab järgmisi nähte: angioödeem, luupusesarnane sündroom, reumaatiline polümüalgia, dermatomüosiit, vaskuliit, trombotsütopeenia, eosinofiilia, suurenenud erütrotsüütide settekiirus, artriit ja artralgia, urtikaaria, valgustundlikkus, palavik, punetus, düspnoe ja üldine halb enesetunne.

Diabeet

***** Diabeet: diabeediriskiga patsiente (kelle veresuhkur on tühja kõhuga 5,6 kuni 6,9 mmol/l, KMI > 30 kg/m², triglütseriidide tase on tõusnud ja kellel on kõrge vererõhk) tuleb nii kliiniliselt kui ka biokeemiliselt ravijuhiste kohaselt jälgida.

Kõrgem vere homotsüsteiinitase

***** Fenofibraadiga ravitud patsientide keskmine vere homotsüsteiinitaseme tõus oli FIELD uuringus 6,5 µmol/l ning normaalne tase taastus fenofibraadiravi katkestamisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Cholib

Kindlat antidooti pole teada. Kui kahtlustate üleannustamist, tuleb rakendada sümptomaatilist ravi ja vastavaid toetavaid meetmeid.

Fenofibraat

On kirjeldatud üksikuid fenofibraadi üleannustamise juhtumeid. Enamikul juhtudel üleannustamise kliinilisi sümptomeid ei esinenud. Fenofibraat ei eritu hemodialüüsi käigus.

Simvastatiin

On teatatud mõnedest simvastatiini üleannustamise juhtudest; maksimaalne manustatud annus oli 3,6 g. Kõik patsiendid taastusid ilma tüsistusteta. Üleannustamise korral ei ole kindlat ravi. Tuleb rakendada sümptomaatilist ravi ja toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: lipiidisisaldust muutvad ained, HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid
kombineerituna muude lipiidisisaldust muutvate ainetega, ATC-kood: C10BA04

Toimemehhanism

Fenofibraat

Fenofibraat on fibraathappe derivaat, mille inimestel täheldatud lipiidisisaldust muutvad toimed tulenevad peroksüsoom proliferaator-aktiveeritud retseptor alfa aktiveerimisest (PPAR α).

Fenofibraat aktiveerib PPAR α aktiveerimise kaudu lipoproteiini lipaaside tootmist ja vähendab apoproteiin CIII tootmist. PPAR α aktiveerimine indutseerib ka apoproteiinide AI ja AII sünteesi suurenemise.

Simvastatiin

Simvastatiin, mis on inaktiivne laktoon, hüdrolüüsib maksas vastavasse aktiivsesse beeta-hüdoksühappe vormi, millel on HMG-CoA reduktaasi (3-hüdoksü-3-metüülglutarüül-CoA reduktaas) inhibeerimisel tugev toime. See ensüüm katalüüsib HMG-CoA muutmise mevalonaadiks, mis on kolesterooli biosünteesi varajane ja kiirust limiteeriv staadium.

Cholib

Cholib sisaldab fenofibraati ja simvastatiini, millel on erinevad toimimismudelid, nagu ülalpool kirjeldatud.

Farmakodünaamilised toimed

Fenofibraat

Fenofibraadi uuringud lipoproteiinide fraktsioonide suhtes näitavad LDL ja VLDL-kolesterooli (VLDL-C) tasemete alanemist. HDL-C tasemed on tihti tõusnud. LDL ja VLDL triglütseriidid on alanenud. Üldine toime on madala ja väga madala tihedusega lipoproteiinide taseme alanemine suure tihedusega lipoproteiinideks.

Fenofibraadil on ka urikosuuriline toime, mis viib kusihappe tasemete alanemiseni ligikaudu 25%.

Simvastatiin

On täheldatud, et simvastatiin vähendab nii normaalseid kui ka suurenenud LDL-C kontsentratsioone. LDL moodustub väga madala tihedusega proteiinist (VLDL) ja seda kataboliseerib valdavalt kõrge afiinsusega LDL-retseptor. Simvastatiini LDL-i langetav toimemehhanism võib hõlmata nii VLDL-C

kontsentratsiooni vähendamist kui ka LDL-retseptori indutseerimist, mille tagajärjel LDL-C tootmine väheneb ja katabolism suureneb. Apolipoproteiin B langeb samuti simvastatiiniravi ajal oluliselt. Lisaks suurendab simvastatiin mõõdukalt HDL-kolesterooli taset ja vähendab triglütseriidide taset plasmas. Nende muutuste tulemusena väheneb TC suhe HDL-C ja LDL-C suhe HDL-C-ga.

Cholib

Simvastatiini ja fenofibraadi vastavad toimed täiendavad teineteist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Cholib

Kliinilises programmis tehti neli keskset uuringut. Statiinravi 6-nädalasel sissejuhataval perioodil kaasati uuringusse kokku 7583 segatüüpi düslipideemiaga katsealust. Nendest 2474 katsealust randomiseeriti 24-nädalasele ravile, mis nägi ette ravimi võtmist üks kord päevas õhtuti, 1237 katsealust manustasid korraga fenofibraati ja simvastatiini ning 1230 said statiini monoterapiat.

Kasutatud statiini tüüp ja annus:

		0 kuni 12. nädal		12. kuni 24. nädal	
Uuring	Statiini 6-nädalane sissejuhatav periood	Statiini monoterapia	Fenofibraat/simvastatiin kombinatsioon	Statiini monoterapia	Fenofibraat/simvastatiin kombinatsioon
0501	Simvastatiin 20 mg	Simvastatiin 40 mg	Simvastatiin 20 mg	Simvastatiin 40 mg	Simvastatiin 40 mg
0502	simvastatiin 40 mg	simvastatiin 40 mg	simvastatiin 40 mg	simvastatiin 40 mg	simvastatiin 40 mg
0503	atorvastatiin 10 mg	atorvastatiin 10 mg	simvastatiin 20 mg	atorvastatiin 20 mg	simvastatiin 40 mg
0504	pravastatiin 40 mg	pravastatiin 40 mg	simvastatiin 20 mg	pravastatiin 40 mg	simvastatiin 40 mg

Cholib 145/40

Uuringus 0502 hinnati fenofibraadi-simvastatiini kombinatsiooni püsiannuse ja statiini võrdlusravimina kogu 24-nädalase toepeltpimeda perioodi jooksul. Peamine efektiivsuse kriteerium oli fenofibraadi 145 ja simvastatiini 40 mg kombinatsiooni paremus võrreldes simvastatiini 40 mg monoterapiaga TG ja LDL-C alanemisele ja HDL-C tõusule 12-ndal nädalal.

12ndal ja 24ndal nädalal osutus fenofibraadi 145 mg ja simvastatiini 40 mg (F145/S40) kombinatsioon paremaks võrreldes simvastatiin 40 mg (S40) monoterapiaga TG alanemisel ja HDL-C suurenemisel.

Kombinatsioon F145/S40 näitas paremust S40 LDL-C alandamisel vaid 24ndal nädalal, alates mitteolulisest LDL-C 1,2% alanemisest 12ndal nädalal kuni statistiliselt olulise 7,2% alanemiseni 24ndal nädalal.

TG, LDL-C and HDL-C protsentuaalne muutus algväärtusest kuni 12. ja 24. nädalani Kõigi andmete analüüs (Full analysis set, FAS)				
Lipiidi parameeter (mmol/l)	Fenofibraat 145 + simvastatiin 40 (N=221)	Simvastatiin 40 (N=219)	Ravi võrdlus*	P-väärtus
12 nädala pärast	Keskmine protsentuaalne muutus (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

TG, LDL-C and HDL-C protsentuaalne muutus algväärtusest kuni 12. ja 24. nädalani Kõigi andmete analüüs (Full analysis set, FAS)				
Lipiidi parameeter (mmol/l)	Fenofibraat 145 + simvastatiin 40 (N=221)	Simvastatiin 40 (N=219)	Ravi võrdlus*	P-väärtus
24 nädala pärast	Keskmine protsentuaalne muutus (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

*Ravi võrdlus sisaldab erinevusi vähimruutude keskmiste vahel kombinatsioon- ja monoterapia rühmades ja neile vastavaid 95% CI.

Teiste parameetrite tulemused 24. nädalal on esitatud allolevas tabelis.

F145/S40 näitas statistiliselt olulist paremust kõikide parameetrite puhul, välja arvatud ApoA1 tõus.

ANCOVA (kovariatsiooni analüüs) protsentuaalne muutus TC, mitte-HDL-C, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI ja fibrinogeeni puhul algväärtusest kuni 24. nädalani – kõigi andmete analüüs (FAS)					
Parameeter	Ravirühm	N	Keskmine (SD)	Ravi võrdlus*	P-väärtus
TC (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-4,95 (18,59) 1,69 (20,45)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
Mitte-HDL-C (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-7,62 (23,94) 2,52 (26,42)	-10,33 (-14,94; -5,72)	<0,001
Apo AI (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	5,79 (15,96) 4,02 (13,37)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084
Apo B (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-2,95 (21,88) 6,04 (26,29)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
Apo B/Apo AI	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
Fibrinogeen* (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

*Ravi võrdlus sisaldab erinevusi vähimruutude keskmiste kohta Feno 145 + Simva 40 ja Simva 40 vahel, ja neile vastavaid 95% CI.

Cholib 145/20

Uuringus 0501 hinnati kahe erineva annuse fenofibraadi-simvastatiini kombinatsiooni 40 mg simvastatiiniga 24-nädalase topeltperioodi perioodi jooksul. Esmane tulemusnäitaja oli fenofibraadi 145 ja simvastatiini 20 mg kombinatsiooni paremus võrreldes simvastatiin 40 mg TG ja HDL-C suurenemisele ja LDL-C alanemisele 12-ndal nädalal.

Keskmise protsentuaalne muutus algväärtusest kuni 12. nädalani Kõigi andmete analüüs (FAS)				
Parameeter	Feno 145+Simva 20 (N=493) Keskmine (SD)	Simva 40 (N=505) Keskmine (SD)	Ravi võrdlus*	P-väärtus
TG (mmol/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
LDL-C (mmol/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	NA
HDL-C (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
TC (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Mitte-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
Fibrinogeen (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

*Ravivõrdlus sisaldab erinevusi vähimruutude keskmiste kohta Feno 145 + Simva 20 ja Simva 40 vahel, ja neile vastavaid 95% CI.

Pärast 12 ravinädalat osutus fenofibraadi 145 mg ja simvastatiini 20 mg kombinatsioon paremaks võrreldes simvastatiin 40 mg monoterapiaga TG alanemisel ja HDL-C suurenemisel, kuid LDL-C osas jäi mittehalmvuse kriteerium täitmata. Kombinatsioon fenofibraat 145 mg koos simvastatiin 20 mg-ga näitas statistiliselt olulist paremust apoA1 suurenemise ning fibrinogeeni alanemise suhtes, võrreldes simvastatiin 40 mg-ga.

Toetav uuring

Uuring Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) oli randomiseeritud platseebokontrollitud uuring, mis tehti 5518 patsiendiga, kes põdesid II tüüpi diabeeti ja keda raviti lisaks simvastatiinile fenofibraadiga. Fenofibraat- ja simvastatiiniravis ei täheldatud olulisi erinevusi võrreldes simvastatiini monoterapiaga esmase liitluse näitaja, mittefataalse müokardi infarkti, mittefataalse insuldi ja kardiovaskulaarse surma, suhtes (riskisuhe [HR] 0,92; 95% CI 0,79-1,08, $p = 0,32$; absoluutne riski vähenemine: 0,74%). Eelnevalt kindlaks määratud alamrühmas, millesse kuulusid düslipideemiat põdevad patsiendid, kes uuringu algul paigutasid HDL-C kõige alumisse tertsiili (≤ 34 mg/dl või 0,88 mmol/l) ja triglütseriidide kõige ülemisse tertsiili (≥ 204 mg/dl või 2,3 mmol/l), täheldati fenofibraadi ja simvastatiini samaaegsel kasutamisel esmase liitluse näitaja (riskisuhe [HR] 0,69; 95% CI 0,49-0,97, $p = 0,03$; absoluutne riski vähenemine: 4,95%) osas 31% suhtelist vähenemist võrreldes simvastatiini monoterapiaga. Teine eelnevalt kindlaks määratud alamrühma analüüs tuvastas statistiliselt olulise soost oleneva ravi koostoime ($p = 0,01$), mis viitab meeste puhul kombineeritud ravi võimalikule kasule ($p = 0,037$), aga naistel esmase tulemusena potentsiaalselt kõrgemale riskile kombineeritud ravi korral võrreldes simvastatiini monoterapiaga ($p = 0,069$). Seda ei täheldatud eespool mainitud düslipideemiaga patsientide alamrühmas, kuid samas polnud ka selgeid tõendeid fenofibraadi- ja simvastatiiniravi kasu kohta düslipideemiat põdevatel naistel ning võimalikku kahjulikku toimet ei saanud selles alamrühmas välistada.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Cholib'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kombineeritud düslipideemia korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Aktiivsete metaboliitide, fenofibraathappe ja simvastatiinhappe AUC, AUC(0-t) ja (C_{max}) geomeetriliste keskmiste väärtused ja võrdluseks 90% CI-d pärast fikseeritud annusega kombineeritud Cholib'i 145 mg/20 mg tableti manustamist ja 145 mg fenofibraadi ja 20 mg simvastatiini eraldi tablettide samaaegset manustamist nagu neid kliinilises programmis kasutati, olid 80-125% bioekvivalentsuse vahemikus.

Inaktiivse toimeaine simvastatiini geomeetriline keskmine maksimaalne plasmataase (C_{max}) oli 2,7 ng/ml fikseeritud annusega kombineeritud Cholib 145 mg/20 mg tableti puhul ja 3,9 ng/ml 145 mg fenofibraadi ja 20 mg simvastatiini eraldi tablettide samaaegsel manustamisel nagu neid kliinilises programmis kasutati.

Geomeetriliste keskmiste väärtused ja 90% CI-d simvastatiini plasmasisalduse (AUC ja AUC(0-t)) võrdluseks pärast fikseeritud annusega kombineeritud Cholib'i 145 mg/20 mg tableti manustamist ja 145 mg fenofibraadi ja 20 mg simvastatiini eraldi tablettide samaaegset manustamist nagu neid kliinilises programmis kasutati, olid 80-125% bioekvivalentsuse vahemikus.

Imendumine

Fenofibraat saavutab maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_{max}) 2.4 tundi pärast suukaudset manustamist. Plasmakontsentratsioonid on igal isikul pideva ravi korral stabiilsed.

Fenofibraat on vees lahustumatu ja tuleks võtta koos toiduga, et hõlbustada imendumist. Fenofibraat 145 mg tablettide ravimvormis kasutatav mikroniseeritud fenofibraat ja NanoCrystal® tehnoloogia suurendavad selle imendumist.

Erinevalt eelmistest fenofibraadi preparaatidest ei sõltu maksimaalne plasmakontsentratsioon ja üldine avaldumine antud ravimvormi puhul toidu tarbimisest.

Toidu mõju kohta tehtud uuring, kus terved meessoost ja naissoost patsiendid manustasid tühja kõhuga ja koos suure rasvasisaldusega einega antud ravimvormi 145 mg fenofibraadi tablette, näitas, et toit ei mõjuta fenofibraathappe imendumist (AUC ja C_{max}). Seetõttu võib fenofibraati sisaldavat Cholib'i võtta söögikordadest olenemata.

Ühe annuse manustamise ja pideva ravi järel tehtud farmakokineetilised uuringud on näidanud, et ravim ei kuhju.

Simvastatiin on inaktiivne laktoon, mis hüdrolyüsub vabalt in vivo vastavaks beeta-hüdroksühappeks, HMG-CoA reduktaasi tugevaks inhibiitoriks. Hüdrolyüs toimub peamiselt maksas ja hüdrolyüsi kiirus inimese plasmas on väga väike.

Simvastatiin imendub hästi ja läbib ulatusliku maksapassaaži. Eritumine maksas sõltub maksa verevoolust. Maks on aktiivse vormi esmane toimekoht. Leiti, et beeta-hüdroksühappe saadavus suures vereringes on simvastatiini suukaudse manustamise järel väiksem kui 5% annusest. Aktiivsete inhibiitorite maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse umbes 1.2 tundi pärast simvastatiini manustamist. Manustamine koos toiduga ei mõjuta imendumist.

Ühe ja mitme simvastatiiniannuse farmakokineetilised uuringud näitavad, et ravimpreparaat ei kuhju pärast mitme annuse manustamist.

Jaotumine

Fenofibraathape seotakse tugevalt plasmas oleva albumiiniga (rohkem kui 99% ulatuses). Simvastatiini ja selle aktiivse metaboliidi seonduvus valkudega on > 95%.

Biotransformatsioon ja eritumine

Esteraas hüdrolyüsib fenofibraadi pärast suukaudset manustamist kiiresti aktiivseks metaboliidiks fenofibraathappeks. Plasmas ei ole fenofibraat muutumatul kujul määratav. Fenofibraat ei ole CYP3A4 substraat. Maksa mikrosomaalsed ensüümid pole kaasatud tema metabolismi.

Ravim väljub organismist peamiselt uriiniga. Peaaegu kogu ravim eritub 6 päeva jooksul. Fenofibraat väljub organismist peamiselt fenofibraathappe ja selle glükuroonkonjugaadi kujul. Eakatel patsientidel fenofibraathappe kogu plasmakliirens ei muutu.

Ühe annuse manustamise ja pideva ravi järel tehtud farmakokineetilised uuringud on näidanud, et ravim ei kuhju. Fenofibraathape ei eritu hemodialüüsi kaudu.

Plasma keskmine poolväärtusaeg: fenofibraathappe plasmast eritumise poolväärtusaeg on umbes 20 tundi.

Simvastatiin on ensüümi CYP3A4 ja väljavoolutransporterite BCRP substraat. Simvastatiin imendub transporterite OATP1B1 abil aktiivselt hepatotsüütidesse. Simvastatiini peamised inimese plasmas leiduvad metaboliidid on beeta-hüdroksühape ja neli täiendavat aktiivset metaboliiti. Radioaktiivse simvastatiini annuse suukaudsel manustamisel inimesele eritus 13% radioaktiivsusest 96 tunni jooksul organismist uriini ja 60% rooja kaudu. Roojas leiduv kogus tähistab nii sapiga väljutatud imendunud ravimpreparaadi ekvivalente kui ka imendumata ravimpreparaati. Beeta-hüdroksühappe intravenoosse süstimise järel on selle poolväärtusaeg keskmiselt 1,9 tundi. Intravenoossest annusest väljus inhibiitoritena uriiniga keskmiselt 0,3%.

Fenofibraadi korduvmanustamise toimeid ühe või mitme annuse simvastatiini farmakokineetikale on uuritud tervetel vabatahtlikel kahes väiksemas uurimuses (n=12), millele järgnes suurem (n= 85).

Ühes uuringus vähenes simvastatiinihappe (SVH), simvastatiini peamise aktiivse metaboliidi, AUC 42% võrra (90% CI 24.56%), kui ühekordne simvastatiini 40 mg annus manustati samaaegselt pärast fenofibraadi 160 mg korduvat manustamist. Teises uuringus [Bergman jt, 2004] viisid korduvad simvastatiini 80 mg ja fenofibraadi 160 mg annuste manustamised SVH AUC alanemiseni 36% võrra (90% CI 30.42%). Suuremas uuringus ilmnis SVH AUC alanemine 21% võrra (90% CI 14.27%) pärast korduva simvastatiini 40 mg ja fenofibraadi 145 mg annuste koosmanustamisi öhtuti. See ei olnud oluliselt erinev 29%-lisest (90% CI 22.35%) SVH AUC alanemisest, mis ilmnis, kui koosmanustamine toimus 12-tunnise vahega – 40 mg simvastatiini öhtuti ja 145 mg fenofibraati hommikuti.

Ei uuritud, kas fenofibraat omas toimet teistele simvastatiini aktiivsetele metaboliitidele.

Täpne koostoimemehhanism ei ole teada. Olemasolevate kliiniliste andmete põhjal ei olnud toime LDL-C alanemisele oluliselt erinev simvastatiini monoterapiast, kui LDL-C on kontrollitud raviga alustamise ajal.

Kõrgeima registreeritud annuse, simvastatiini 40 või 80 mg korduv annustamine ei mõjutanud fenofibriinhappe plasma püsikontsentratsiooni.

Eripopulatsioonid

SLCO1B1 geeni c.521T>C alleeli kandjatel on OATP1B1 aktiivsus madalam. Keskmine ekspositsioon (AUC) peamise aktiivse metaboliidi, simvastatiini happega, on heterosügootse alleeli kandjatel 120% ja homosügootse alleeli kandjatel 221% võrreldes kõige tavalisema genotüübiga patsientidega. C-alleeli esineb 18% Euroopa elanikkonnast. SLCO1B1 polümorfismiga patsientidel on simvastatiini suurema ekspositsiooni risk, mis võib omakorda põhjustada suuremat rabdomüolüüsi riski (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Fikseeritud annusega kombineeritud Cholib'i pole prekliinilistes uuringutes vaadeldud.

Fenofibraat

Ägeda toksilisuse uuringutest ei pärine fenofibraadi spetsiifilise toksilisuse kohta asjakohaseid andmeid.

Kolmekuulises mittekliinilises uuringus, kus rottidele manustati suu kaudu fenofibraadi aktiivset metaboliiti fenofibriinhapet, täheldati skeletilihaste toksilisust (eriti lihastele, mis sisaldavad rohkelt I tüüpi aeglaselt kokkutõmbuvaid lihaskiude) ja kardiaalset taandarengut, aneemiat ja kehakaalu langust, kui aine kogus ületas inimese skeletilihaste toksilisuse näitajat 50 korda või rohkem, kardiomüotoksilisuse näitajat rohkem kui 15 korda.

Koortel, keda raviti 3 kuu jooksul kliinilisest AUC-st umbes 7 korda suurema ravimikogusega, võis seedetraktis tähendada haavandeid ja kulumist, mis paranesid pärast ravi lõppu.

Fenofibraadi uuringud ei ole mutageensust näidanud.

Rottide ja hiirtega tehtud kartsinogeensuse uuringutes on leitud maksakasvajaid, mida võib seostada peroksüsoomi proliferatsiooniga. Need muutused on omased närilistele ja teistel liikidel pole neid võrreldavate annusetasemetega juures täheldatud. See ei oma inimese ravimisel tähtsust. Hiirtel, rottidel ja küülikutel tehtud uuringud ei ole näidanud mingit teratogeenset toimet. Ema toksilisuse vahemikku jäävate annuste juures täheldati toksilist toimet embrüole. Suurte annuste korral täheldati tiinuse pikenemist ja raskemat poegimist.

Mittekliinilistes fenofibraadi uuringutes, mis vaatlesid kahjulikku toimet reproduktiivsusele, ei tuvastatud mitte mingit mõju fertiilsusele, kuid noortel koortel tehtud fenofibraathappe korduvtoksilisuse uuringutes täheldati pöörduvat hüpospermiat, testikulaarset vakuolisatsiooni ja munasarjade ebaküpsust.

Simvastatiin

Loomadel tehtud konventsionaalsete farmakodünaamiliste omaduste, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringute järgi ei ole patsiendile muid riske kui need, mis esinevad farmakoloogiliste mehhanismide tõttu. Nii rottidel kui ka küülikutel ei põhjustanud maksimaalselt talutavad simvastatiini annused mitte mingeid loote väärarenguid ega mõjutanud fertiilsust, reproduktiivsust ega vastündinu arengut.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Butüülhüdrosüanisoool (E320)
Laktoosmonohüdraat
Naatriumlaurüülsulfaat
Eelželatiniseeritud maisitärklis
Naatriumdokusaat
Sahharoos
Sidrunhappe monohüdraat (E330)
Hüpromelloos (E464)
Krospovidoon (E1202)
Magneesiumstearaat (E572)
Räniga küllastatud mikrokristalliline tselluloos (koosneb mikrokristallilisest tselluloosist ja kolloidsest veevabast ränidioksiidist)
Askorbiinhape (E300)

Õhuke polümeerikate

Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol (E1203)
Titaandioksiid (E171)
Talk (E553b)
Letsitiin (pärit sojaubadest (E322))
Ksantaankummi (E415)
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Päikeseloojangukollane FCF (E110)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumist blisterpakendid.

Pakendi suurused: 10, 30 ja 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Viatis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/13/866/001-002

EU/1/13/866/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 26. august 2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. mai 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cholib, 145 mg/40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 145 mg fenofibraati ja 40 mg simvastatiini.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 194,7 mg laktoosi (monohüdraadina), 145 mg sahharoosi ja 0,8 mg letsitiini (E322) (pärit sojaubadest).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Kaldservadega ovaalne kaksikkumer telliskivipunane õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus 145/40. Tableti mõõtmed on ligikaudu 19,3 x 9,3 mm ja tableti kaal on ligikaudu 840 mg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Cholib on näidustatud täiendava ravina koos dieedi ja kehalise koormusega triglütseriidide taseme alandamiseks ja HDL-kolesterooli taseme suurendamiseks kõrge kardiovaskulaarse riskiga täiskasvanutel, kellel esineb segatüüpi düslipideemia, kui samas annuses simvastatiini monoterapia tagab piisava LDL-kolesterooli taseme languse.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enne Cholib'i ravi alustamist tuleb ravida hüperlipideemia sekundaarseid põhjuseid, nagu kontrollimata II tüüpi diabeet, hüpotüreooos, nefrootiline sündroom, düsproteineemia, obstruktiivne maksahaigus, farmakoloogiline ravi (nt suukaudsed östrogeenid) ja alkoholism, ning patsient tuleb panna standardsele kolesterooli- ja triglütseriidide taseme alandamiseks mõeldud dieedile, mida tuleb kogu ravi kestel jätkata.

Annustamine

Soovitav annus on üks tablett ööpäevas. Vältida tuleks greibimahla tarbimist (vt lõik 4.5).

Ravivastuse jälgimiseks tuleb määrata seerumi lipiidide väärtused (üldkolesterool (TC), LDL-kolesterool, triglütseriidid (TG)).

Eakad (≥ 65 -aastased)

Annust ei ole tarvis kohandada. Soovitatakse võtta tavapärane annus, välja arvatud halvenenud neerutalitluse korral, kui glomerulaarfiltratsiooni hinnanguline kiirus on väiksem kui 60 ml/min/1,73 m², sest Cholib on sel juhul vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Neerukahjustusega patsiendid

Cholib on vastunäidustatud mõõduka kuni raske neerupuudulikkusega patsientidel, kelle glomerulaarfiltratsiooni hinnanguline kiirus on väiksem kui 60 ml/min/1,73 m² (vt lõik 4.3).

Kerge neerupuudulikkusega patsientidel, kelle glomerulaarfiltratsiooni hinnanguline kiirus on 60 kuni 89 ml/min/1,73 m², tuleb Cholib'i kasutamisel ettevaatlik olla (vt lõik 4.4).

Maksakahjustusega patsiendid

Cholib'i ei ole maksakahjustusega patsientidel uuritud ja seega on ravim selle ravirühma jaoks vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Lapsed

Cholib on vastunäidustatud lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat (vt lõik 4.3).

Samaaegne ravi

Patsientidel, kes kasutavad elbasviiri või grasopreviiri sisaldavaid ravimeid samal ajal Cholib'iga, ei tohiks simvastatiini annus ületada 20 mg ööpäevas. (Vt lõigud 4.4 ja 4.5.)

Manustamisviis

Iga tablett tuleb tervena klaasitäie veega alla neelata. Tablette ei tohi purustada ega närida. Neid võib võtta koos toiduga või eraldi (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete, maapähklite, soja või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes (vt ka lõik 4.4).
- Teadaolev valgusallergia või fototoksiline reaktsioon fibraadi- või ketoprofeeniravi ajal.
- Aktiivne maksahaigus või seletamatud seerumi transaminaaside pidevad suurenemised.
- Teadaolev sapipõiehaigus.
- Krooniline või äge pankreatiit, välja arvatud äge pankreatiit, mille põhjuseks on raske hüpertriglütserideemia.
- Mõõdukas kuni raske neerupuudulikkus (glomerulaarfiltratsiooni hinnanguline kiirus on väiksem kui 60 ml/min/1,73 m²).
- Tugevate CYP3A4 inhibiitorite (ained, mis suurendavad AUC-d ligikaudu 5 korda või rohkem) (nt itrakonool, ketokonool, posakonool, vorikonool, HIV proteaasi inhibiitorid (nt nelfinaviir), botsepreviir, telapreviir, erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin, nefasodoon, ja kobitsistaati sisaldavad ravimid) samaaegne manustamine (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- Gemfibrosiili, tsüklosporiini või danasooli samaaegne manustamine (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- Glekapreviiri, pibrentasviiri, elbasviiri või grasopreviiri samaaegne võtmine (vt lõik 4.5).
- Lapsed (vanuses alla 18 aasta).
- Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).
- Varem statiinide ja/või fibraatide manustamisel esinenud müopaatia ja/või rabdomüolüüs või kindlaks tehtud kreatiini fosfokinaasi taseme tõus enam kui 5 korda normi ülempiirist varasema statiiniravi ajal (vt lõik 4.4).
- Amiodarooni, verapamiili, amlodipiini või diltiaseemi samaaegne kasutamine (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Lihased

Lipiidide taset alandavate ainete, nagu fibraadid ja statiinid, manustamisel on teatatud skeletilihaste toksilisusest, k.a harvadest rabdomüolüüsi juhtudest koos neerupuudulikkusega või ilma selleta. Müopaatia tekkerisk statiinide ja fibraatide kasutamisel on teadaolevalt seotud iga komponendi annusega ja on omane fibraatidele.

Transportvalkude nõrgenenud funktsioon

Maksa OATP transportvalgu nõrgenenud funktsioon võib suurendada simvastatiini süsteemset ekspositsiooni ning suurendada müopaatia ja rabdomüolüüsi riski. Nõrgenenud funktsioon võib tekkida ravimite (nt tsiklosporiin) koostoimest põhjustatud inhibeerimise tõttu või SLCO1B1 c.521T>C genotüübi kandjatel.

Patsientidel, kelle SLCO1B1 geeni alleel (c.521T>C) on kodeeritud vähemaktiivse OATP1B1 valgu jaoks, on simvastatiini süsteemne ekspositsioon ja müopaatia risk suurem. Simvastatiini suure annusega (80 mg) seotud müopaatia risk on üldiselt ligikaudu 1%, ilma geneetiliste analüüsides. Uuringu SEARCH tulemuste põhjal on homosügootse C-alleeli kandjatel, keda ravitakse 80 mg, müopaatia risk ühe aasta jooksul 15%, samas kui heterosügootse C-alleeli kandjatel on see 1,5%. Kõige levinuma genotüübiga patsientide vastav risk on 0,3% (vt lõik 5.2).

Immuunvahendatud nekrotiseeriv müopaatia

Harva on teatatud immuunvahendatud nekrotiseeriva müopaatia esinemisest. See on autoimmuunne müopaatia, mis on seotud statiini kasutamisega. Immuunvahendatud nekrotiseerivat müopaatiat iseloomustavad: proksimaalsete lihaste nõrkus ja kreatiinkinaasi sisalduse tõus vereseerumis, mis püsivad ka pärast statiinravi lõpetamist; positiivne anti-HMG CoA reduktaasi antikeha; lihasbiopsia, mis näitab nekrotiseerivat müopaatiat; ja paranemine ravimisel immunosupressiivsete ainetega. Vajalik võib olla neuromuskulaarne ja seroloogiline lisauuring. Vajalikuks võib osutuda ravi immunosupressiivsete ainetega. Enne teise statiini manustamist kaaluda hoolikalt immuunvahendatud nekrotiseeriva müopaatia riski. Kui ravi alustatakse teise statiiniga, jälgida immuunvahendatud nekrotiseeriva müopaatia nähte ja sümptomeid.

Ravimpreparaadi koostoimete põhjustatud müopaatiariski vähendamise meetmed

Lihaste toksilisuse risk võib suurened, kui Cholib'i manustatakse koos mõne muu fibraadi, statiini, niatsiini, fusidiinhappe või teiste spetsiifiliste samal ajal manustatavate ainetega (konkreetsed koostoimed vt lõik 4.5). Arstid, kes kaaluvad Cholib'i ja niatsiini (nikotiinhappe) või niatsiini sisaldavate ravimpreparaatide lipiidisisaldust muutvate annuste (≥ 1 g ööpäevas) kombineerimist ravis, peaksid võimalikku kasu ja riske hoolikalt kaaluma ning patsiente eriti ravi esimestel kuudel ja ükskõik kumma ravimpreparaadi annuse suurendamisel lihasvalu, -tundlikkuse või -nõrkuse nähtude ja sümptomite suhtes tähelepanelikult jälgima.

Simvastatiini ja tugevate (CYP)3A4 inhibiitorite samaaegne manustamine suurendab oluliselt müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkeriski (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Simvastatiin on väljavoolutransporteri rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat. BCRP inhibiitoritena toimivate toodete samaaegne võtmine (nt elbasviir ja grasopreviir) võib põhjustada simvastatiini plasmakontsentratsiooni suurenemist ja suurenenud müopaatia ohtu; seetõttu tuleb olenevalt määratud annusest kaaluda simvastatiini annuse kohandamist. Elbasviiri ja grasopreviiri samaaegset võtmist simvastatiiniga ei ole uuritud; siiski ei tohi simvastatiini ööpäevane annus ületada 20 mg patsientidel, kes saavad samaaegset ravi elbasviiri või grasopreviiri sisaldavate toodetega (vt lõik 4.5).

Müopaatia risk suureneb, kui pärssiv toime plasma HMG-CoA reduktaasile on tugev (st simvastatiini ja simvastatiinhappe suurenenud sisaldus plasmas), see võib osaliselt olla põhjustatud simvastatiini metabolismile ja/või transporditeedele mõjuvate ravimite koostoimest (vt lõik 4.5).

Cholib'i ei tohi koosmanustada fusidiinhappega. On olnud teateid rabdomüolüüsist (sealhulgas mõned surmajuhtumid) patsientidel, kes said statiini kombineeritult fusidiinhappega (vt lõik 4.5). Patsientidel, kellel peetakse vajalikuks süsteemse fusidiinhappe kasutamist, tuleks katkestada statiinravi kogu fusidiinhappe ravi ajal. Patsientidele tuleks soovitada otsida koheselt meditsiinilist abi, kui neil peaks tekkima mõni lihasnõrkuse, -valu või -tundlikkuse sümptom.

Statiinravi võib taas alustada seitse päeva pärast viimast fusidiinhappe annust. Erakordsetel juhtudel, kui pikaajaline süsteemne fusidiinhappe manustamine on vajalik, nt raskete infektsioonide raviks, tuleks koosmanustamist Cholib'iga kaaluda vaid juhtumipõhiselt ja hoolika meditsiinilise järelvalve all.

Kreatiini kinaasi mõõtmine

Kreatiini kinaasi ei tohi mõõta suurt pingutust nõudva treeningu järel ega muu kreatiini kinaasi suurenemise veenva põhjuse korral, kuna see muudab väärtuse tõlgendamise keeruliseks. Kui kreatiini kinaasi tasemed on algväärtusest oluliselt kõrgemad (> 5 korda normi ülempiirist), tuleb tasemeid 5 kuni 7 päeva hiljem tulemuste kinnitamiseks uuesti mõõta.

Enne ravi

Kõiki ravi alustavaid patsiente või neid, kelle simvastatiini annust suurendatakse, tuleb müopaatia tekkeohust teavitada ja neil tuleb paluda igasugusest seletamatust lihasvalust, -tundlikkusest või -nõrkusest kohe teada anda.

Rabdomüolüüsi eelsoodumusega patsientide puhul tuleb ettevaatlik olla. Järgmistel juhtudel tuleb enne ravi alustamist viitealgväärtuse määramiseks kreatiini kinaasi taset mõõta:

- Eakas (≥ 65 -aastane) patsient
- Naissoost patsient
- Neerukahjustusega patsient
- Kontrollimata hüpotüreos
- Hüpoalbumineemia
- Patsiendil või tema perekonnas on esinenud pärilikke lihaste haigusi
- Patsiendil on varem statiini või fibraadi kasutamisel lihaste toksilisust esinenud
- Alkoholi kuritarvitamine

Sellistes olukordades tuleb kaaluda raviga kaasneva riski ja võimaliku kasu suhet ning soovitatav on patsienti kliiniliselt jälgida.

Viitealgväärtuse määramiseks tuleb kreatiini fosfokinaasi tasemeid mõõta ja soovitatav on patsienti kliiniliselt jälgida.

Kui patsiendil on varem fibraadi või statiini manustamisel lihashaigusi esinenud, tuleb mõne teise samasse ravimiklassi kuuluva ravimiga ravi alustamisel olla ettevaatlik. Kui kreatiini kinaasi tasemed on algväärtusest oluliselt kõrgemad (> 5 korda normi ülempiirist), ei tohi ravi alustada.

Kui müopaatiat kahtlustatakse mõnel muul põhjusel, tuleb ravi katkestada.

Cholib'i ravi tuleb ajutiselt peatada mõned päevad enne suurt plaanilist lõikust ja ootamatu tõsise meditsiinilise või kirurgilise seisundi korral.

Maksahäired

Mõnedel simvastatiini või fenofibraadiga ravitud patsientidel on teatatud transaminaasi taseme suurenemisest. Enamikul juhtudel olid need suurenemised mööduvad, väikesed ja asümptomaatilised ning ei nõudnud ravi katkestamist.

Transaminaasi tasemeid tuleb jälgida enne ravi algust, esimese 12 ravikuu jooksul iga 3 kuu tagant ja pärast seda perioodiliselt. Patsientide suhtes, kellel transaminaasi tasemed suurenevad, tuleb olla tähelepanelik ja ravi tuleb katkestada, kui aspartaadi aminotransferaasi (AST) ehk seerumi glutamaat- oksaloatsetaadi transaminaasi (SGOT) jaalaniini aminotransferaasi (ALT) ehk seerumi glutamaat-püruvaadi transaminaasi (SGPT) tasemed suurenevad rohkem kui 3 korda üle normi ülempiiri.

Kui ilmnevad hepatiidi sümptomid (nt kollatõbi, sügelus) ja laboratoorsed analüüsid kinnitavad diagnoosi, tuleb Cholibi ravi lõpetada.

Cholib'i kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, kui patsient tarbib suurtes kogustes alkoholi.

Pankreatiit

Fenofibraati võtvatel patsientidel on teatatud pankreatiidi esinemisest (vt lõigud 4.3 ja 4.8). See võib tähendada, et ravim ei ole raske hüpertriglütserideemia, suurenenud indutseeritud pankrease ensüümide aktiivsuse tõusu või sekundaarsete nähtudega, mis ilmnevad sapiteede kivide või ühissapijuha ummistava liiva näol, patsientidel tõhus.

Neerude talitus

Cholib on vastunäidustatud mõõduka kuni raske neerukahjustuse korral (vt lõik 4.3).

Kerge neerupuudulikkusega patsientide puhul, kelle glomerulaarfiltratsiooni hinnanguline kiirus on 60 kuni 89 ml/min/1,73 m², tuleb Cholib'i kasutamisel ettevaatlik olla (vt lõik 4.2).

Fenofibraadi monoterapiat või fenofibraati koos statiinidega saanud patsientidel on teatatud seerumi kreatiniinitaseme pöörduvast suurenemisest. Seerumi kreatiniinitase suurenes üldiselt aja jooksul stabiilselt; pikaajalise ravi korral ei näidanud seerumi kreatiniinitase pideva tõusmise märke ning langes pärast ravi katkestamist tagasi algväärtuseni.

Kliinilistes uuringutes suurenes 10% patsientidest, kes said nii fenofibraati kui simvastatiini, kreatiniinitase algväärtuse suhtes rohkem kui 30 µmol/l; statiini monoterapia korral oli see 4,4%. 0,3% patsientidest, kes said nimetatud toimeaineid korraga, täheldati kliiniliselt olulist kreatiniinitaseme suurenemist väärtusteni > 200 µmol/l.

Ravi tuleb katkestada, kui kreatiniinitase tõuseb 50% normi ülempiirist kõrgemale. Kreatiniinitaset on soovitatav mõõta esimese 3 ravikuu jooksul ja pärast seda perioodiliselt.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Mõnede statiinide ja fenofibraadi kasutamisel on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemisest eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.8). Sellele võivad viidata düspnoe, kuiv köha ja üldise tervise halvenemine (väsimus, kaalulangus ja palavik). Kui patsiendil kahtlustatakse interstitsiaalset kopsuhaigust, tuleb Cholib'i ravi katkestada.

Diabeet

Mõnede tõendite kohaselt tõstavad statiinid ravimiklassina veresuhkru taset ja mõnedel patsientidel, kel on oht tulevikus diabeeti haigestuda, võib tekkida hüperglükeemia, mida tuleb ravida nagu diabeetigi. Samas kaalub selle riski üles vaskulaarse riski vähenemine statiinide kasutamisel ja seega ei tohiks seetõttu statiiniravi katkestada. Diabeediriskiga patsiente (kelle veresuhkur on tühja kõhuga 5,6 kuni 6,9 mmol/l, KMI > 30 kg/m², triglütseriidide tase on tõusnud ja kellel on kõrge vererõhk) tuleb nii kliiniliselt kui ka biokeemiliselt ravijuhiste kohaselt jälgida.

Venoosse trombemboolia

FIELD uuringus teatati kopsuemboolia esinemise statistiliselt olulisest suurenemisest (0,7% platseeborühmas ja 1,1% fenofibraati saanute rühmas; p = 0,022) ning süvaveeni tromboosi statistiliselt ebaolulisest suurenemisest (platseebo rühmas 1,0% (48-l patsiendil 4900-st) ja fenofibraadi rühmas 1,4% (67-l patsiendil 4895-st); p = 0,074). Venoosse trombemboolia tekkeriski suurenemine võib olla seotud suurenenud homotsüsteiinitasemega, mis on tromboosi riskitegur, ja teiste tuvastamata teguritega. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole selge. Seega tuleb varem kopsuembooliat kogenud patsientide puhul ettevaatlik olla.

Raskekujuline müasteenia

Üksikutel juhtudel on statiinid põhjustanud uue raskekujulise müasteenia või okulaarse müasteenia teket või süvendanud olemasolevat (vt lõik 4.8). Cholib'i kasutamine tuleb sümptomite süvenemise korral lõpetada. Sama või muu statiini (taas-)alustamisel on teatatud haiguse taastekkest.

Abiained

Kuna see ravimpreparaat sisaldab laktoosi, ei tohi harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, Lapi laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid seda ravimpreparaati võtta.

Kuna see ravimpreparaat sisaldab sahharoosi, ei tohi harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi imendumishäire või sahharoos-isomaltasüüsi puudulikkusega patsiendid seda ravimit võtta.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid Cholib'iga pole uuritud.

Monoteraapiaid puudutavad koostoimed

CYP3A4 inhibiitorid

Simvastatiin on tsütokroomi P450 3A4 substraat.

Võimalik koostoime HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega võib tekkida mitme mehhanismi kaudu. Ravimid või taimsed tooted, mis inhibeervad kindlaid ensüüme (nt CYP3A4) ja/või transporditeid (nt OATP1B) võivad suurendada simvastatiini ja simvastatiinhappe kontsentratsiooni plasmas ning põhjustada sellega suuremat müopaatia/rabdomüolüüsi riski.

Tsütokroomi P450 3A4 tugevad inhibiitorid suurendavad müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkeriski, suurendades simvastatiiniravi ajal HMG-CoA reduktaasi inhibeeriva toime kontsentratsiooni plasmas. Inhibiitorite hulka kuuluvad itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin, HIV proteaasi inhibiitorid (nt nelfinaviir), kobitsistaat ja nefasodoon.

Itrakonasooli, ketokonasooli, posakonasooli, HIV proteaasi inhibiitorite (nt nelfinaviiri), kobitsistaadi, erütromütsiini, klaritromütsiini, telitromütsiini ja nefasodooniga kombineerimine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui itrakonasooli-, ketokonasooli-, posakonasooli-, erütromütsiini-, klaritromütsiini- või telitromütsiiniravi on vältimatu, tuleb Cholib'i manustamine selleks ajaks katkestada. Cholib'i kombineerimisel teatud vähem tugevate CYP3A4 inhibiitoritega tuleb olla ettevaatlik. Need inhibiitorid on flukonasool, verapamiil ja diltiaseem (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Tutvuge kõigi samal ajal kasutatavate ravimite teabega, et saada lisateavet nende võimalike koostoimete kohta simvastatiiniga ja/või ensüümi või transporterite muutuste potentsiaaliga ning annuse ja raviskeemide võimalike kohandamiste kohta.

Danasool

Danasooli ja simvastatiini samaaegne manustamine suurendab müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkeriski. Simvastatiini päevane annus ei tohi ületada danasooli saavatel patsientidel 10 mg. Seega on Cholib'i ja danasooli samaaegne manustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini ja simvastatiini samaaegne manustamine suurendab müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkeriski. Kuigi tekkemehhanism pole täielikult selge, on täheldatud, et tsüklosporiin suurendab oletatavasti osaliselt CYP3A4 ja OATP-1B1 transporterite inhibitsiooni tõttu simvastatiinhappe hulka plasmas (AUC). Kuna simvastatiini päevane annus ei tohi ületada tsüklosporiini võtvate patsientide puhul 10 mg, on Cholib'i ja tsüklosporiini samaaegne manustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Amiodaroon, amlodipiin, diltiaseem ja verapamiil

Amiodarooni, amlodipiini, diltiaseemi ja verapamiili ning 40 mg päevase annusega simvastatiini samaaegne kasutamine suurendab müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkeriski.

Kliinilises uuringus teatati müopaatia esinemisest 6% patsientidel, kes said amiodarooni ja 80 mg simvastatiini, samas kui üksnes 80 mg simvastatiini saanud patsientidest esines müopaatiat 0,4%-l.

Amlodipiini ja simvastatiini samaaegne manustamine suurendas simvastatiinhappe hulka 1,6 korda.

Diltiaseemi ja simvastatiini samaaegne manustamine suurendas tõenäoliselt CYP3A4 pärssimise tõttu simvastatiinhappe hulka 2,7 korda.

Verapamiili ja simvastatiini samaaegne manustamine suurendas tõenäoliselt osaliselt CYP3A4 pärssimise tõttu simvastatiinhappe hulka plasmas 2,3 korda.

Seega ei tohi Cholib'i päevane annus ületada amiodarooni, amlodipiini, diltiaseemi või verapamiili manustavate patsientide puhul 145 mg/20 mg.

Rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) inhibiitorid

BCRP inhibiitoritena toimivate ravitoodete, sealhulgas elbasviiri ja grasopreviiri sisaldavate toodete samaaegne võtmine võib põhjustada simvastatiini plasmakontsentratsiooni suurenemist ja suurenenud müopaatia ohtu (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Muud statiinid ja fibraadid

Gemfibrosiil suurendab simvastatiini AUC-d, võimalik et glükuronisatsioonitee pärssimise tõttu, 1,9 korda. Gemfibrosiili ja simvastatiini samaaegne manustamine suurendab oluliselt müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkeriski. Patsientidel, kes saavad samal ajal muid fibraate või statiine, suureneb samuti rabdomüolüüsi tekkerisk. Seega on Cholib'i ja gemfibrosiili, muude fibraatide või statiinide samaaegne manustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Niatsiin (nikotiinhape)

Statiinide ja niatsiini (nikotiinhappe) samaaegse manustamisega lipiidisisaldust muutvates annustes (≥ 1 g päevas) on seostatud müopaatia/rabdomüolüüsi esinemisjuhte, kuna on teada, et niatsiin ja statiinid võivad eraldi manustades müopaatiat põhjustada.

Arstid, kes kaaluvad Cholib'i ja niatsiini (nikotiinhappe) või niatsiini sisaldavate ravimpreparaatide lipiidisisaldust muutvate annuste (≥ 1 g päevas) kombineerimist ravis, peaksid võimalikku kasu ja riske hoolikalt kaaluma ning patsiente eriti ravi esimestel kuudel ja ükskõik kumma ravimpreparaadi annuse suurendamisel lihasvalu, -tundlikkuse või -nõrkuse suhtes tähelepanelikult jälgima.

Fusidiinhape

Müopaatia, sealhulgas rabdomüolüüsi tekkerisk võib suurened a süsteemse fusidiinhappe ja statiinide samaaegsel manustamisel. Antud kombinatsiooni koosmanustamine võib põhjustada mõlema aine plasmakontsentratsioonide tõusu. Selle koostoime mehhanism (kas see on farmakodünaamiline või farmakokineetiline või mõlemat) on teadmata. On olnud teateid rabdomüolüüsist (sealhulgas mõned surmajuhtumid) patsientidel, kes said seda kombinatsiooni.

Kui ravi fusidiinhappega on vajalik, tuleks ravi Cholib'iga katkestada kogu fusidiinhapperavi ajaks (vt ka lõik 4.4).

Greibimahl

Greibimahl inhibeerib ensüümi CYP3A4. Suures koguses (üle 1 liitri päevas) greibimahla ja simvastatiini samaaegse tarbimise tagajärjel suurenes simvastatiinhappe hulk plasmas 7 korda. 240 ml greibimahla tarbimine hommikul ja simvastatiini manustamine õhtul põhjustasid samuti simvastatiinhappe hulga 1,9-kordse suurenemise plasmas. Greibimahla tarbimist tuleb seega Cholib'i ravi ajal vältida.

Kolhitsiin

Kolhitsiini ja simvastatiini samaaegsel kasutamisel neerupuudulikkusega patsientidel on teatatud müopaatia ja rabdomüolüüsi esinemisest. Seega on soovitatav kolhitsiini ja Cholib'i võtvaid patsiente hoolikalt kliiniliselt jälgida.

K-vitamiini antagonistid

Fenofibraat ja simvastatiin parandavad K-vitamiini antagonistide toimet ning võivad veritsusohu suurendada. Suukaudsete antikoagulantide annust on soovitatav ravi alguses umbes ühe kolmandiku võrra vähendada ja seejärel vajaduse korral vastavalt INR-i jälgimisele samm-sammult kohandada. INR tuleb enne Cholib'i ravi alustamist ja varajase ravi käigus piisavalt sageli kindlaks määrata veendumaks, et INR on terapeutilises vahemikus. INR-i saab suukaudseid antikoagulante võtvate patsientide jaoks soovitatavate intervallidega jälgida. Kui Cholib'i annust muudetakse või ravimi manustamine katkestatakse, tuleb sama protseduuri korrata. Cholib'i ravi ei ole seostatud veritsusega patsientidel, kes ei võta antikoagulante.

Glitasoonid

Fenofibraadi ja glitasoonide samaaegsel manustamisel on teatatud mõnedest paradoksaalsetest HDL-C pöörduva vähenemise juhtudest. Seega, kui Cholib'i manustatakse koos glitasoonidega, on soovitatav HDL-C jälgida ja üks kahest ravist liiga madala HDL-C korral katkestada.

Rifampitsiin

Kuna rifampitsiin on tugev CYP3A4 indutseerija, mis kiirendab simvastatiini metabolismi, ei pruugi simvastatiin pikaajalist rifampitsiini ravi (nt tuberkuloosiravi) saavate patsientide puhul tõhus olla. Normaalsel vabatahtlikel vähenes simvastatiinhappe hulk plasmas rifampitsiini samaaegsel manustamisel 93% võrra.

Toimed teiste ravimpreparaatide farmakokineetilistele omadustele

Fenofibraat ja simvastatiin ei ole CYP3A4 inhibiitorid ega indutseerijad. Seega ei mõjuta Cholib tõenäoliselt ensüümi CYP3A4 kaudu metaboliseeritud ainete plasmakontsentratsioone.

Fenofibraat ja simvastatiin ei ole CYP2D6, CYP2E1 ega CYP1A2 inhibiitorid. Fenofibraat on ensüümi CYP2C9 kerge kuni mõõdukas inhibiitor ja ensüümide CYP2C19 ja CYP2A6 nõrk inhibiitor.

Patsiente, kellele manustatakse korraga Cholib'i ja ensüümi CYP2C19, CYP2A6 või iseäranis CYP2C9 metaboliseeritavate madala terapeutilise indeksiga ravimeid, tuleb hoolikalt jälgida ning nende ravimite annust on soovitatav vajaduse korral muuta.

Koostoime simvastatiini ja fenofibraadi vahel

Fenofibraadi korduvmanustamise toimeid ühe või mitme annuse simvastatiini farmakokineetikale on uuritud tervetel vabatahtlikel kahes väiksemas uurimuses (n=12), millele järgnes suurem (n= 85).

Ühes uuringus vähenes simvastatiinhappe (SVH), simvastatiini peamise aktiivse metaboliidi, AUC 42% võrra (90% CI 24.56%), kui ühekordne simvastatiini 40 mg annus kombineeriti korduva fenofibraadi 160 mg annuste manustamisega. Teises uuringus [Bergman jt, 2004] viisid korduvad simvastatiini 80 mg ja fenofibraadi 160 mg annuste manustamised SVH AUC alanemiseni 36% võrra (90% CI 30.42%). Suuremas uuringus ilmnas SVH AUC alanemine 21% võrra (90% CI 14.27%) pärast korduvaid simvastatiini 40 mg ja fenofibraadi 145 mg annuste koosmanustamisi öhtuti. See ei olnud oluliselt erinev 29%-lisest (90% CI 22.35%) SVH AUC alanemisest, mis ilmnas, kui koosmanustamine toimus 12-tunnise vahega – 40 mg simvastatiini öhtuti ja 145 mg fenofibraati hommikuti.

Ei uuritud, kas fenofibraat omas toimet teistele simvastatiini aktiivsetele metaboliitidele.

Täpne koostoimemehhanism ei ole teada. Olemasolevate kliiniliste andmete põhjal ei olnud toime LDL-C alanemisele oluliselt erinev simvastatiini monoterapiast, kui LDL-C on kontrollitud raviga alustamise ajal.

Kõrgeima registreeritud annuse, simvastatiini 40 või 80 mg korduv annustamine ei mõjutanud fenofibriinhappe plasmataseme püsikontsentratsiooni.

Allolevas tabelis on toodud koostoimeid omavate ainete väljakirjutamise soovitude kokkuvõte (vt ka lõigud 4.2 ja 4.3).

Koostoimet omavad ained	Soovitused ravimi määramiseks
Tugevad CYP3A4 inhibiitorid: itrakonasool ketokonasool flukonasool posakonasool erütromütsiin klaritromütsiin telitromütsiin HIV proteaasi inhibiitorid (nt nelfinaviir) nefasodoon kobitsistaat	Cholib'i puhul vastunäidustatud
Danasool Tsüklosporiin	Cholib'i puhul vastunäidustatud
Gemfibrosiil, muud statiinid ja fibraadid	Cholib'i puhul vastunäidustatud
Amiodaroon Verapamiil Diltiaseem Amlodipiin	Cholib 145 mg/40 mg puhul vastunäidustatud
Elbasviir Grasopreviir	Cholib 145 mg / 40 mg puhul vastunäidustatud
Glekapreviir Pibrentasviir	Cholib'i puhul vastunäidustatud
Niatsiin (nikotiinhape) ≥ 1 g ööpäevas	Vältige koos Cholib'iga võtmist, välja arvatud juhul, kui kliiniline kasu on riskist suurem. Jälgige patsiente lihasvalu, -tundlikkuse või -nõrkuse nähtude ja sümptomite suhtes.
Fusidiinhape	Patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Võib kaaluda Cholib'i ravi ajutist katkestamist.
Greibimahl	Vältige Cholib'i võtmise ajal.
K-vitamiini antagonistid	Kohandage nende suukaudsete antikoagulantide annust vastavalt INR-le.
Glitasoonid	Jälgige HDL-C ja katkestage üks kahest ravist (glitasooni või Cholib'i ravi), kui HDL-C on liiga madal.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Cholib

Kuna simvastatiin on raseduse ajal vastunäidustatud (vt edasi), on ka Cholib raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fenofibraat

Fenofibraadi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud toksilist toimet embrüole emasloomal toksilisuse vahemikku jäävate annuste juures (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Seega tohib raseduse ajal fenofibraati kasutada üksnes pärast riski/kasu suhte hoolikat kaalumist.

Simvastatiin

Simvastatiin on vastunäidustatud raseduse ajal. Selle ohutus rasedatel ei ole tõestatud. Ema ravimisel simvastatiiniga võib loote mevalonaaditase langeda (mevalonaat on kolesterooli biosünteesi eelühend). Seetõttu ei tohi simvastatiini kasutada naistel, kes on rasedad, kavatsevad raseduda või arvavad end olevat rasedad. Simvastatiiniravi tuleb raseduse ajaks või seniks, kuni on kindlaks tehtud, et naine ei ole rase, katkestada.

Imetamine

Ei ole teada, kas fenofibraat, simvastatiin ja/või nende metaboliidid erituvad rinnapiima. Seega on Cholibi vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Loomadel on täheldatud pöörduvat toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).
Fertiilsuse kohta Cholibi kasutamisel ei ole kliinilisi andmeid.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Fenofibraadil puudub või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Simvastatiini turuletulekujärgselt on harva teatatud peeringlusest. Seda kõrvaltoimet tuleks Cholibi ravi ajal sõidukite juhtimisel või masinate käsitlemisel arvestada.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Cholibi ravi ajal kõige sagedamini täheldatud ravimi kõrvaltoimed on vere kreatiniinitaseme tõus, ülemiste hingamisteede infektsioon, trombotsüütide hulga suurenemine, gastroenteriit jaalaniini aminotransferaasi taseme suurenemine.

Kõrvaltoimete tabuleeritud loetelu

Neljas 24 nädalat kestnud topeltpimesas kliinilises uuringus manustati 1237 patsiendile samaaegselt fenofibraati ja simvastatiini. Nende nelja uuringu koondanalüüsis oli ravi katkestamise määr ravimi kõrvaltoimete tõttu pärast 12 nädalat 5,0% (51 katsealust 1012-st), kui päevas manustati 145 mg/20 mg fenofibraati ja simvastatiini, ning 1,8% (4 katsealust 225-st), kui 12 nädala jooksul manustati päevas 145 mg/40 mg fenofibraati ja simvastatiini.

Fenofibraati ja simvastatiini korraga manustanud patsientidel teatatud ravimi kõrvaltoimed on loetletud allpool organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kaupa.

Cholibi kõrvaltoimed vastavad andmetele, mis on teada selle kahe toimeaine, fenofibraadi ja simvastatiini kohta.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on järjestatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Fenofibraadi ja simvastatiini (Cholibi) koosmanustamisel täheldatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon, gastroenteriit	sage
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsüütide hulga suurenemine	sage
Maksa ja sapiteede häired	Alaniini aminotransferaasi suurenemine	sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Dermatiit ja ekseem	aeg-ajalt
Uuringud	Vere kreatiniinitaseme suurenemine (vt lõigud 4.3 ja 4.4)	väga sage

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Vere kreatiniinitaseme suurenemine: 10% patsientidest, kes manustasid nii fenofibraati kui ka simvastatiini, suurenes kreatiniinitase algväärtuse suhtes rohkem kui 30 µmol/l; statiini monoterapias korral oli see 4,4%. 0,3% patsientidest, kes nimetatud toimeaineid korraga manustasid, täheldati kliiniliselt olulist kreatiniinitaseme suurenemist väärtusteni ≥ 200 µmol/l.

Lisateave fikseeritud annusega kombinatsiooni kuuluvate individuaalsete toimeainete kohta

Allpool on loetletud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud täiendavad kõrvaltoimed, mida seostatakse simvastatiini või fenofibraati sisaldavate ravimpreparaatide kasutamisega ja mis võivad Cholib'i kasutamisel esineda. Sageduste kategooriad põhinevad EL-is saadaoleva simvastatiini ja fenofibraadi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed (fenofibraat)	Kõrvaltoimed (simvastatiin)	Sagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	Hemoglobiinisalduse vähenemine Valgete vereliblede hulga vähenemine		harv
		Aneemia	harv
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus		harv
		Anafülaksia	väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired		Diabeet****	teadmata
Psühhiaatrilised häired		Unetus	väga harv
		Unehäired, sh öudusunenäod, depressioon	teadmata
Närvisüsteemi häired	Peavalu		aeg-ajalt
		Paresteesia, pearinglus, perifeerne neuropaatia	harv
		Mälu halvenemine / mälukaotus	harv
		Raskekujuline müasteenia	teadmata
Silma kahjustused		Hägune nägemine, nägemiskahjustus	harv
		Okulaarne müasteenia	teadmata
Vaskulaarsed häired	Trombemboolia (kopsuemboolia, süvaveeni tromboos)*		aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Interstitiaalne kopsuhaigus	teadmata
Seedetrakti häired	Gastrointestinaalsed nähud ja sümptomid (kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhupuhitus)		sage
	Pankreatiit*		aeg-ajalt
		Kõhukinnisus, düspepsia	harv

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed (fenofibraat)	Kõrvaltoimed (simvastatiin)	Sagedus
Maksa ja sapiteede häired	Transaminaaside taseme suurenemine		sage
	Sapikivid		aeg-ajalt
	Sapikivide põhjustatud komplikatsioonid (nt koletsüstiit, kolangiit, sapipõiekoalikud jne)		teadmata
		Gammaglutamüültransferaasi taseme suurenemine	harv
		Hepatiit/kollatõbi Maksapuudulikkus	väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Tõsised nahareaktsioonid (nt multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs jne)		teadmata
	Naha ülitundlikkus (nt lööve, sügelus, urtikaaria)		
	Alopeetsia		harv
	Valgustundlikkusreaktsioonid		harv
		Ülitundlikkussündroom****	harv
		Lihhenoidsed ravimlööbed	väga harv
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihashaigused (nt müalgia, müosiit, lihaskrambid ja -nõrkus)		aeg-ajalt
	Rabdomüolüüs neerupuudulikkusega või ilma selleta (vt lõik 4.4)		harv
		Müopaatia** Immuunvahendatud nekrotiseeriv müopaatia (vt lõik 4.4)	harv
		Tendinopaatia	teadmata
		Lihasurebend	väga harv
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Seksuaalhäired		aeg-ajalt
		Ereksioonihäired	teadmata
		Günekomastia	väga harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia	harv

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed (fenofibraat)	Kõrvaltoimed (simvastatiin)	Sagedus
Uuringud	Vere homotsüsteiini taseme suurenemine (vt lõik 4.4)*****		väga sage
	Vere urea taseme suurenemine		harv
		Vere aluselise fosfataasi taseme suurenemine	harv
		Vere kreatiini fosfokinaasi taseme suurenemine	harv
		Glükosüleeritud hemoglobiini taseme suurenemine	teadmata
		Vere glükoositaseme suurenemine	teadmata

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Pankreatiit

* 9795 II tüüpi diabeeti põdeva patsiendiga tehtud randomiseeritud platseebokontrollitud uuringus FIELD täheldati fenofibraati manustanud patsientidel platseebot saanud patsientidega võrreldes pankreatiidi esinemisjuhtude statistiliselt olulist suurenemist (0,8% versus 0,5%; p=0,031).

Trombemboolia

* Uuringus FIELD teatati kopsuemboolia esinemise statistiliselt olulisest suurenemisest (0,7% [32 patsiendil 4900-st] platseeborühmas ja 1,1% [53 patsiendil 4895-st] fenofibraati manustanud rühmas; p=0,022) ning süvaveeni tromboosi statistiliselt ebaolulisest suurenemisest (platseebo korral 1,0% [48 patsiendil 4900-st] ja fenofibraadi korral 1,4% [67 patsiendil 4895-st]; p=0,074).

Müopaatia

** Kliinilises uuringus esines patsientidel, kes manustasid päevas 80 mg simvastatiini, võrreldes patsientidega, kes manustasid päevas 20 mg sama toimeainet, müopaatiat sagedamini (vastavalt 1,0% vs 0,02%).

Ülitundlikkussündroom

*** Harva on teatatud ilmse ülitundlikkussündroomi esinemisest, mis hõlmab järgmisi nähte: angioödeem, luupusesarnane sündroom, reumaatiline polümüalgia, dermatomüosiit, vaskuliit, trombotsütopeeniat, eosinofiilia, suurenenud erütrotsüütide settekiirus, artriit ja artralgia, urtikaaria, valgustundlikkus, palavik, punetus, düspnoe ja üldine halb enesetunne.

Diabeet

***** Diabeet: diabeediriskiga patsiente (kelle veresuhkur on tühja kõhuga 5,6 kuni 6,9 mmol/l, KMI > 30 kg/m², triglütseriidide tase on tõusnud ja kellel on kõrge vererõhk) tuleb nii kliiniliselt kui ka biokeemiliselt ravijuhiste kohaselt jälgida.

Kõrgem vere homotsüsteiinitase

***** Fenofibraadiga ravitud patsientide keskmine vere homotsüsteiinitaseme tõus oli FIELD uuringus 6,5 µmol/l ning normaalne tase taastus fenofibraadiravi katkestamisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Cholib

Kindlat antidooti pole teada. Kui kahtlustate üleannustamist, tuleb rakendada sümptomaatilist ravi ja vastavaid toetavaid meetmeid.

Fenofibraat

On kirjeldatud üksikuid fenofibraadi üleannustamise juhtumeid. Enamikul juhtudel üleannustamise kliinilisi sümptomeid ei esinenud. Fenofibraat ei eritu hemodialüüsi käigus.

Simvastatiin

On teatatud mõnedest simvastatiini üleannustamise juhtudest; maksimaalne manustatud annus oli 3,6 g. Kõik patsiendid taastusid ilma tüsistusteta. Üleannustamise korral ei ole kindlat ravi. Tuleb rakendada sümptomaatilist ravi ja toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: lipiidisisaldust muutvad ained, HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid
kombineerituna muude lipiidisisaldust muutvate ainetega, ATC-kood: C10BA04

Toimemehhanism

Fenofibraat

Fenofibraat on fibraathappe derivaat, mille inimestel täheldatud lipiidisisaldust muutvad toimed tulenevad peroksüsoom proliferaator-aktiveeritud retseptor alfa aktiveerimisest (PPAR α).

Fenofibraat aktiveerib PPAR α aktiveerimise kaudu lipoproteiini lipaaside tootmist ja vähendab apoproteiin CIII tootmist. PPAR α aktiveerimine indutseerib ka apoproteiinide AI ja AII sünteesi suurenemise.

Simvastatiin

Simvastatiin, mis on inaktiivne laktoon, hüdrolüüsib maksas vastavasse aktiivsesse beeta-hüdoksühappe vormi, millel on HMG-CoA reduktaasi (3-hüdoksü-3-metüülglutarüül-CoA reduktaas) inhibeerimisel tugev toime. See ensüüm katalüüsib HMG-CoA muutmise mevalonaadiks, mis on kolesterooli biosünteesi varajane ja kiirust limiteeriv staadium.

Cholib

Cholib sisaldab fenofibraati ja simvastatiini, millel on erinevad toimimismudelid, nagu ülalpool kirjeldatud.

Farmakodünaamilised toimed

Fenofibraat

Fenofibraadi uuringud lipoproteiinide fraktsioonide suhtes näitavad LDL ja VLDL-kolesterooli (VLDL-C) tasemete alanemist. HDL-C tasemed on tihti tõusnud. LDL ja VLDL triglütseriidid on alanenud. Üldine toime on madala ja väga madala tihedusega lipoproteiinide taseme alanemine suure tihedusega lipoproteiinideks.

Fenofibraadil on ka urikosuuriline toime, mis viib kusihappe tasemete alanemiseni ligikaudu 25%.

Simvastatiin

On täheldatud, et simvastatiin vähendab nii normaalseid kui ka suurenenud LDL-C kontsentratsioone. LDL moodustub väga madala tihedusega proteiinist (VLDL) ja seda kataboliseerib valdavalt kõrge afiinsusega LDL-retseptor. Simvastatiini LDL-i langetav toimemehhanism võib hõlmata nii VLDL-C

kontsentratsiooni vähendamist kui ka LDL-retseptori indutseerimist, mille tagajärjel LDL-C tootmine väheneb ja katabolism suureneb. Apolipoproteiin B langeb samuti simvastatiiniravi ajal oluliselt. Lisaks suurendab simvastatiin mõõdukalt HDL-kolesterooli taset ja vähendab triglütseriidide taset plasmas. Nende muutuste tulemusena väheneb TC suhe HDL-C ja LDL-C suhe HDL-C-ga.

Cholib

Simvastatiini ja fenofibraadi vastavad toimed täiendavad teineteist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Cholib

Kliinilises programmis tehti neli keskset uuringut. Statiinravi 6-nädalasel sissejuhataval perioodil kaasati uuringusse kokku 7583 segatüüpi düslipideemiaga katsealust. Nendest 2474 katsealust randomiseeriti 24-nädalasele ravile, mis nägi ette ravimi võtmist üks kord päevas õhtuti, 1237 katsealust manustasid korraga fenofibraati ja simvastatiini ning 1230 said statiini monoterapiat.

Kasutatud statiini tüüp ja annus:

		0 kuni 12. nädal		12. kuni 24. nädal	
Uuring	Statiini 6-nädalane sissejuhatav periood	Statiini monoterapia	Fenofibraat/sim-vastatiin kombinatsioon	Statiini monoterapia	Fenofibraat/sim-vastatiin kombinatsioon
0501	Simvastatiin 20 mg	Simvastatiin 40 mg	Simvastatiin 20 mg	Simvastatiin 40 mg	Simvastatiin 40 mg
0502	simvastatiin 40 mg	simvastatiin 40 mg	simvastatiin 40 mg	simvastatiin 40 mg	simvastatiin 40 mg
0503	atorvastatiin 10 mg	atorvastatiin 10 mg	simvastatiin 20 mg	atorvastatiin 20 mg	simvastatiin 40 mg
0504	pravastatiin 40 mg	pravastatiin 40 mg	simvastatiin 20 mg	pravastatiin 40 mg	simvastatiin 40 mg

Cholib 145/40

Uuringus 0502 hinnati fenofibraadi-simvastatiini kombinatsiooni püsiannuse ja statiini võrdlusravimina kogu 24-nädalase topeeltpimeda perioodi jooksul. Peamine efektiivsuse kriteerium oli fenofibraadi 145 ja simvastatiini 40 mg kombinatsiooni paremus võrreldes simvastatiini 40 mg monoterapiaga TG ja LDL-C alanemisele ja HDL-C tõusule 12-ndal nädalal.

12ndal ja 24ndal nädalal osutus fenofibraadi 145 mg ja simvastatiini 40 mg (F145/S40) kombinatsioon paremaks võrreldes simvastatiin 40 mg (S40) monoterapiaga TG alanemisel ja HDL-C suurenemisel.

Kombinatsioon F145/S40 näitas paremust S40 LDL-C alandamisel vaid 24ndal nädalal, alates mitteolulisest LDL-C 1,2% alanemisest 12ndal nädalal kuni statistiliselt olulise 7,2% alanemiseni 24ndal nädalal.

TG, LDL-C and HDL-C protsentuaalne muutus algväärtusest kuni 12. ja 24. nädalani				
Kõigi andmete analüüs (Full analysis set, FAS)				
Lipiidi parameeter (mmol/l)	Fenofibraat 145 + simvastatiin 40 (N=221)	Simvastatiin 40 (N=219)	Ravi võrdlus*	P-väärtus
12 nädala pärast	Keskmine protsentuaalne muutus (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

TG, LDL-C and HDL-C protsentuaalne muutus algväärtusest kuni 12. ja 24. nädalani Kõigi andmete analüüs (Full analysis set, FAS)				
Lipiidi parameeter (mmol/l)	Fenofibraat 145 + simvastatiin 40 (N=221)	Simvastatiin 40 (N=219)	Ravi võrdlus*	P-väärtus
24 nädala pärast	Keskmine protsentuaalne muutus (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

*Ravi võrdlus sisaldab erinevusi vähimruutude keskmiste vahel kombinatsioon- ja monoterapia rühmades ja neile vastavaid 95% CI.

Teiste parameetrite tulemused 24. nädalal on esitatud allolevas tabelis.

F145/S40 näitas statistiliselt olulist paremust kõikide parameetrite puhul, välja arvatud ApoA1 tõus.

ANCOVA (kovariatsiooni analüüs) protsentuaalne muutus TC, mitte-HDL-C, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI ja fibrinogeeni puhul algväärtusest kuni 24. nädalani – kõigi andmete analüüs (FAS)					
Parameeter	Ravirühm	N	Keskmine (SD)	Ravi võrdlus*	P-väärtus
TC (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40	213	-4,95 (18,59)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
	Simva 40	203	1,69 (20,45)		
Mitte-HDL-C (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40	213	-7,62 (23,94)	-10,33 (-14,94; -5,72)	<0,001
	Simva 40	203	2,52 (26,42)		
Apo AI (g/l)	Feno 145 + Simva 40	204	5,79 (15,96)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084
	Simva 40	194	4,02 (13,37)		
Apo B (g/l)	Feno 145 + Simva 40	204	-2,95 (21,88)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
	Simva 40	194	6,04 (26,29)		
Apo B/Apo AI	Feno 145 + Simva 40	204	-4,93 (41,66)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
	Simva 40	194	3,08 (26,85)		
Fibrinogeen* (g/l)	Feno 145 + Simva 40	202	-29 (0,04)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001
	Simva 40	192	0,01 (0,05)		

*Ravi võrdlus sisaldab erinevusi vähimruutude keskmiste kohta Feno 145 + Simva 40 ja Simva 40 vahel, ja neile vastavaid 95% CI.

Cholib 145/20

Uuringus 0501 hinnati kahe erineva annuse fenofibraadi-simvastatiini kombinatsiooni 40 mg simvastatiiniga 24-nädalase topeltperioodi perioodi jooksul. Esmane tulemusnäitaja oli fenofibraadi 145 ja simvastatiini 20 mg kombinatsiooni paremus võrreldes simvastatiin 40 mg TG ja HDL-C suurenemisele ja LDL-C alanemisele 12-ndal nädalal.

Keskmine protsentuaalne muutus algväärtusest kuni 12. nädalani Kõigi andmete analüüs (FAS)				
Parameeter	Feno 145+Simva 20 (N=493) Keskmine (SD)	Simva 40 (N=505) Keskmine (SD)	Ravi võrdlus*	P-väärtus
TG (mmol/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
LDL-C (mmol/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	NA
HDL-C (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
TC (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Mitte-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
Fibrinogeen (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

*Ravivõrdlus sisaldab erinevusi vähimruutude keskmiste kohta Feno 145 + Simva 20 ja Simva 40 vahel, ja neile vastavaid 95% CI.

Pärast 12 ravinädalat osutus fenofibraadi 145 mg ja simvastatiini 20 mg kombinatsioon paremaks võrreldes simvastatiin 40 mg monoterapiaga TG alanemisel ja HDL-C suurenemisel, kuid LDL-C osas jäi mittehalvemuse kriteerium täitmata. Kombinatsioon fenofibraat 145 mg koos simvastatiin 20 mg-ga näitas statistiliselt olulist paremust apoA1 suurenemise ning fibrinogeeni alanemise suhtes, võrreldes simvastatiin 40 mg-ga.

Toetav uuring

Uuring *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)* oli randomiseeritud platseebokontrollitud uuring, mis tehti 5518 patsiendiga, kes põdesid II tüüpi diabeeti ja keda raviti lisaks simvastatiinile fenofibraadiga. Fenofibraat- ja simvastatiiniravis ei täheldatud olulisi erinevusi võrreldes simvastatiini monoterapiaga esmase liitluse näitaja, mittefataalse müokardi infarkti, mittefataalse insuldi ja kardiovaskulaarse surma, suhtes (riskisuhe [HR] 0,92; 95% CI 0,79-1,08, $p = 0,32$; absoluutne riski vähenemine: 0,74%). Eelnevalt kindlaks määratud alamrühmas, millesse kuulusid düslipideemiat põdevad patsiendid, kes uuringu algul paigutasid HDL-C kõige alumisse tertsiili (≤ 34 mg/dl või 0,88 mmol/l) ja triglütseriidide kõige ülemisse tertsiili (≥ 204 mg/dl või 2,3 mmol/l), täheldati fenofibraadi ja simvastatiini samaaegsel kasutamisel esmase liitluse näitaja (riskisuhe [HR] 0,69; 95% CI 0,49-0,97, $p = 0,03$; absoluutne riski vähenemine: 4,95%) osas 31% suhtelist vähenemist võrreldes simvastatiini monoterapiaga. Teine eelnevalt kindlaks määratud alamrühma analüüs tuvastas statistiliselt olulise soost oleneva ravi koostoime ($p = 0,01$), mis viitab meeste puhul kombineeritud ravi võimalikule kasule ($p = 0,037$), aga naistel esmase tulemusena potentsiaalselt kõrgemale riskile kombineeritud ravi korral võrreldes simvastatiini monoterapiaga ($p = 0,069$). Seda ei täheldatud eespool mainitud düslipideemiaga patsientide alamrühmas, kuid samas polnud ka selgeid tõendeid fenofibraadi- ja simvastatiiniravi kasu kohta düslipideemiat põdevatel naistel ning võimalikku kahjulikku toimet ei saanud selles alamrühmas välistada.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Cholib'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kombineeritud düslipideemia korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Geomeetriliste keskmiste väärtused ja 90% CI-d fenofibraathappe AUC, AUC(0-t) ja (C_{max}) võrdluseks, simvastatiini ja simvastatiinhappe fikseeritud annusega kombineeritud Cholib'i 145 mg/40 mg tabletid ja 145 mg fenofibraadi ja 40 mg simvastatiini eraldi tablettide samaaegse manustamine nagu neid kliinilises programmis kasutati, olid kõik 82-125% bioekvivalentsuse vahemikus.

Imendumine

Fenofibraat saavutab maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_{max}) 2.4 tundi pärast suukaudset manustamist. Plasmakontsentratsioonid on igal isikul pideva ravi korral stabiilsed.

Fenofibraat on vees lahustumatu ja tuleks võtta koos toiduga, et hõlbustada imendumist. Fenofibraat 145 mg tablettide ravimvormis kasutatav mikroniseeritud fenofibraat ja NanoCrystal® tehnoloogia suurendavad selle imendumist.

Erinevalt eelmistest fenofibraadi preparaatidest ei sõltu maksimaalne plasmakontsentratsioon ja üldine avaldumine antud ravimvormi puhul toidu tarbimisest.

Toidu mõju kohta tehtud uuring, kus terved meessoost ja naissoost patsiendid manustasid tühja kõhuga ja koos suure rasvasisaldusega einega antud ravimvormi 145 mg fenofibraadi tablette, näitas, et toit ei mõjuta fenofibraathappe imendumist (AUC ja C_{max}). Seetõttu võib fenofibraati sisaldavat Cholib'i võtta söögikordadest olenemata.

Ühe annuse manustamise ja pideva ravi järel tehtud farmakokineetilised uuringud on näidanud, et ravim ei kuhju.

Simvastatiin on inaktiivne laktoon, mis hüdrolyüsib vabalt in vivo vastavaks beeta-hüdroksühappeks, HMG-CoA reduktaasi tugevaks inhibiitoriks. Hüdrolyüs toimub peamiselt maksas ja hüdrolyüsi kiirus inimese plasmas on väga väike.

Simvastatiin imendub hästi ja läbib ulatusliku maksapassaaži. Eritumine maksas sõltub maksa verevoolust. Maks on aktiivse vormi esmane toimekoht. Leiti, et beeta-hüdroksühappe saadavus suures vereringes on simvastatiini suukaudse manustamise järel väiksem kui 5% annusest. Aktiivsete inhibiitorite maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse umbes 1.2 tundi pärast simvastatiini manustamist. Manustamine koos toiduga ei mõjuta imendumist.

Ühe ja mitme simvastatiiniannuse farmakokineetilised uuringud näitavad, et ravimpreparaat ei kuhju pärast mitme annuse manustamist.

Jaotumine

Fenofibraathape seotakse tugevalt plasmas oleva albumiiniga (rohkem kui 99% ulatuses). Simvastatiini ja selle aktiivse metaboliidi seonduvus valkudega on > 95%.

Biotransformatsioon ja eritumine

Esteraas hüdrolyüsib fenofibraadi pärast suukaudset manustamist kiiresti aktiivseks metaboliidiks fenofibraathappeks. Plasmas ei ole fenofibraat muutumatul kujul määratav. Fenofibraat ei ole CYP3A4 substraat. Maksa mikrosomaalsed ensüümid pole kaasatud tema metabolismi.

Ravim väljub organismist peamiselt uriiniga. Peaaegu kogu ravim eritub 6 päeva jooksul. Fenofibraat väljub organismist peamiselt fenofibraathappe ja selle glükuroonkonjugaadi kujul. Eakatel patsientidel fenofibraathappe kogu plasmakliirens ei muutu.

Ühe annuse manustamise ja pideva ravi järel tehtud farmakokineetilised uuringud on näidanud, et ravim ei kuhju. Fenofibraathape ei eritu hemodialüüsi kaudu.

Plasma keskmine poolväärtusaeg: fenofibraathappe plasmast eritumise poolväärtusaeg on umbes 20 tundi.

Simvastatiin on ensüümi CYP3A4 ja väljavoolutransporter BCRP substraat. Simvastatiin imendub transporter OATP1B1 abil aktiivselt hepatotsüütidesse. Simvastatiini peamised inimese plasmas leiduvad metaboliidid on beeta-hüdroksühape ja neli täiendavat aktiivset metaboliiti. Radioaktiivse simvastatiini annuse suukaudsel manustamisel inimesele eritus 13% radioaktiivsusest 96 tunni jooksul organismist uriini ja 60% rooja kaudu. Roojas leiduv kogus tähistab nii sapiga väljutatud imendunud ravimpreparaadi ekvivalente kui ka imendumata ravimpreparaati. Beeta-hüdroksühappe intravenoosse süstimise järel on selle poolväärtusaeg keskmiselt 1,9 tundi. Intravenoossest annusest väljus inhibiitoritena uriiniga keskmiselt 0,3%.

Fenofibraadi korduvmanustamise toimeid ühe või mitme annuse simvastatiini farmakokineetikale on uuritud tervetel vabatahtlikel kahes väiksemas uurimuses (n=12), millele järgnes suurem (n= 85).

Ühes uuringus vähenes simvastatiinihappe (SVH), simvastatiini peamise aktiivse metaboliidi, AUC 42% võrra (90% CI 24.56%), kui ühekordne simvastatiini 40 mg annus manustati samaaegselt pärast fenofibraadi 160 mg korduvat manustamist. Teises uuringus [Bergman jt, 2004] viisid korduvad simvastatiini 80 mg ja fenofibraadi 160 mg annuste manustamised SVH AUC alanemiseni 36% võrra (90% CI 30.42%). Suuremas uuringus ilmnis SVH AUC alanemine 21% võrra (90% CI 14.27%)

pärast korduvaid simvastatiini 40 mg ja fenofibraadi 145 mg annuste koosmanustamisi õhtuti. See ei olnud oluliselt erinev 29%-lisest (90% CI 22.35%) SVH AUC alanemisest, mis ilmnas, kui koosmanustamine toimus 12-tunnise vahega – 40 mg simvastatiini õhtuti ja 145 mg fenofibraati hommikuti.

Ei uuritud, kas fenofibraat omas toimet teistele simvastatiini aktiivsetele metaboliitidele.

Täpne koostoimemehhanism ei ole teada. Olemasolevate kliiniliste andmete põhjal ei olnud toime LDL-C alanemisele oluliselt erinev simvastatiini monoterapiast, kui LDL-C on kontrollitud raviga alustamise ajal.

Kõrgeima registreeritud annuse, simvastatiini 40 või 80 mg korduv annustamine ei mõjutanud fenofibriinhappe plasma püsikontsentratsiooni.

Eripopulatsioonid

SLCO1B1 geeni c.521T>C alleeli kandjatel on OATP1B1 aktiivsus madalam. Keskmine ekspositsioon (AUC) peamise aktiivse metaboliidi, simvastatiini happega, on heterosügootse alleeli kandjatel 120% ja homosügootse alleeli kandjatel 221% võrreldes kõige tavalisema genotüübiga patsientidega. C-alleeli esineb 18% Euroopa elanikkonnast. SLCO1B1 polümorfismiga patsientidel on simvastatiini suurema ekspositsiooni risk, mis võib omakorda põhjustada suuremat rabdomüolüüsi riski (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Fikseeritud annusega kombineeritud Cholibi'i pole prekliinilistes uuringutes vaadeldud.

Fenofibraat

Ägeda toksilisuse uuringutest ei pärine fenofibraadi spetsiifilise toksilisuse kohta asjakohaseid andmeid.

Kolmekuulises mittekliinilises uuringus, kus rottidele manustati suu kaudu fenofibraadi aktiivset metaboliiti fenofibriinhapet, täheldati skeletilihaste toksilisust (eriti lihastele, mis sisaldavad rohkelt I tüüpi aeglaselt kokkutõmbuvaid lihaskiude) ja kardiaalset taandarengut, aneemiat ja kehakaalu langust, kui aine kogus ületas inimese skeletilihaste toksilisuse näitajat 50 korda või rohkem, kardiomüotoksilisuse näitajat rohkem kui 15 korda.

Koortel, keda raviti 3 kuu jooksul kliinilisest AUC-st umbes 7 korda suurema ravimikogusega, võis seedetraktis tähendada haavandeid ja kulumist, mis paranesid pärast ravi lõppu.

Fenofibraadi uuringud ei ole mutageensust näidanud.

Rottide ja hiirtega tehtud kartsinogeensuse uuringutes on leitud maksakasvajaid, mida võib seostada peroksüsoomi proliferatsiooniga. Need muutused on omased närilistele ja teistel liikidel pole neid võrreldavate annusetasemete juures täheldatud. See ei oma inimese ravimisel tähtsust.

Hiirtel, rottidel ja küülikutel tehtud uuringud ei ole näidanud mingit teratogeenset toimet. Ema toksilisuse vahemikku jäävate annuste juures täheldati toksilist toimet embrüole. Suurte annuste korral täheldati tiinuse pikenemist ja raskemat poegimist.

Mittekliinilistes fenofibraadi uuringutes, mis vaatlesid kahjulikku toimet reproduktiivsusele, ei tuvastatud mitte mingit mõju fertiilsusele, kuid noortel koortel tehtud fenofibraathappe korduvtoksilisuse uuringutes täheldati pöörduvat hüpospermiat, testikulaarset vakuolisatsiooni ja munasarjade ebaküpsust.

Simvastatiin

Loomadel tehtud konventsionaalsete farmakodünaamiliste omaduste, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringute järgi ei ole patsiendile muid riske kui need, mis

esinevad farmakoloogiliste mehhanismide tõttu. Nii rottidel kui ka küülikutel ei põhjustanud maksimaalselt talutavad simvastatiini annused mitte mingeid loote väärarenguid ega mõjutanud fertiilsust, reproduktiivsust ega vastsündinu arengut.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Butüülhüdroksüanisool (E320)
Laktoosmonohüdraat
Naatriumlaurylsulfaat
Eelželatiniseeritud maisitärklis
Naatriumdokusaat
Sahharoos
Sidrunhappe monohüdraat (E330)
Hüpromelloos (E464)
Krospovidoon (E1202)
Magneesiumstearaat (E572)
Räniga küllastatud mikrokristalliline tselluloos (koosneb mikrokristallisest tselluloosist ja kolloidsest veevabast ränidioksiidist)
Askorbiinhape (E300)

Õhuke polümeerikate

Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol (E1203)
Titaandioksiid (E171)
Talk (E553b)
Letsitiin (pärit sojaubadest (E322))
Ksantaankummi (E415)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumist blisterpakendid.
Pakendi suurused: 10, 30 ja 90 õhukese polümeerikattega tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 26. august 2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. mai 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande kuue kuu jooksul pärast müügiloa saamist. Seejärel peab müügiloa hoidja esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cholib 145 mg/20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
fenofibraat/simvastatiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 145 mg fenofibraati ja 20 mg simvastatiini.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, sahharoosi, letsitiini (pärit sojaubadest (E322)), päikeseloojangukollast FCF (E110).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/13/866/001 10 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/866/002 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/866/005 90 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Cholib 145 mg/20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

<Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

<PC: {number} [tootekood]
SN: {number} [seerianumber]
NN: {number} [riiklik hüvitisnumber või mõni teine riiklik ravimit identifitseeriv number]>

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cholib 145 mg/20 mg tabletid
fenofibraat/simvastatiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatis

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Cholib 145 mg/40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
fenofibraat/simvastatiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 145 mg fenofibraati ja 40 mg simvastatiini.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, sahharoosi, letsitiini (pärit sojaubadest (E322)).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/13/866/003 10 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/866/004 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/13/866/006 90 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Cholib 145 mg/40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

<Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

<PC: {number} [tootekood]
SN: {number} [seerianumber]
NN: {number} [riiklik hüvitisnumber või mõni teine riiklik ravimit identifitseeriv number]>

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cholib 145 mg/40 mg tabletid
fenofibraat/simvastatiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatis

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Cholib 145 mg/20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

fenofibraat/simvastatiin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Cholib ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Cholib'i võtmist
3. Kuidas Cholib'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cholib'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Cholib ja milleks seda kasutatakse

Cholib sisaldab kaht toimeainet: fenofibraati (kuulub fibraatide rühma) ja simvastatiini (kuulub statiinide rühma). Mõlemat kasutatakse üldkolesterooli, „halva“ kolesterooli (LDL-kolesterool) ja triglütseriidideks nimetatavate rasvade taseme langetamiseks veres. Lisaks tõstavad mõlemad „hea“ kolesterooli (HDL-kolesterool) taset.

Mida ma peaksin kolesterooli triglütseriidide kohta teadma?

Kolesterool on üks paljudest veres leiduvatest rasvadest. Üldkolesterool koosneb peamiselt LDL- ja HDL-kolesteroolist.

LDL-kolesterooli nimetatakse sageli nn „halvaks“ kolesterooliks, sest see võib koguneda kihina arterite seintele. Aja jooksul võib selle kihi paksenemine arterid ummistada.

HDL-kolesterooli nimetatakse sageli nn „heaks“ kolesterooliks, sest see aitab takistada nn „halva“ kolesterooli kogunemist arterites ja kaitseb südamehaiguste eest.

Triglütseriidid on üks teine liik rasvu veres. Need võivad suurendada südamehäirete riski.

Enamikul inimestest ei esine alguses kolesterooli- või triglütseriidide häirete tunnuseid. Teie arst saab lipiidide taset mõõta tavalisest vereproovist. Käige korrapäraselt arsti juures ja laske oma lipiidide taset jälgida.

Cholib'i kasutatakse täiskasvanutel, kellel on kahte tüüpi rasvade (triglütseriidid ja LDL-kolesterool) suurenenud tase veres probleemide nagu südameatakk ja insult kõrge tekkerisk. Seda antakse, et vähendada triglütseriidide hulka ja suurendada hea kolesterooli (HDL-kolesterool) taset patsientidel, kellel halva kolesterooli (LDL-kolesterool) taset kontrollitakse juba 20 mg simvastatiini annusega.

Te peate jätkama Cholib'i ravi ajal madala kalorsusega dieeti või rakendama muid meetmeid (nt treening, kehakaalu alandamine).

2. Mida on vaja teada enne Cholib'i võtmist

Cholib'i ei tohi võtta:

- kui olete fenofibraadi või simvastatiini või Cholib'i mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui olete maapähklite, arahhiisiõli, sojaletsitiini või nendega seotud ainete suhtes allergiline.
- kui teil on teisi ravimeid võttes esinenud allergiline reaktsioon või päikesevalgusest või UV-valgusest põhjustatud nahakahjustus (nende ravimite hulka kuuluvad muud fibraadid ja põletikuvastane ravim, mida nimetatakse ketoprofeeniks).
- kui teil on maksa- või sapipõieprobleemid.
- kui teil on pankreatiit (kõhuvalu põhjustav kõhunäärme põletik), mida ei ole põhjustanud rasvade kõrge tase veres.
- kui teil on mõõdukad või rasked neeruprobleemid.
- kui teil on esinenud lihasprobleeme vere rasvade taseme alandamiseks tehtud ravi ajal ühega antud ravimi toimeainetest või teiste statiinide (nt atorvastatiin, pravastatiin või rosuvastatiin) või fibraatide (nt besafibraat või gemfibrosiil) kasutamise ajal.
- kui võtate juba järgmisi ravimeid:
 - o danasool (tehishormoon, mida kasutatakse endometrioosi raviks);
 - o tsüklosporiin (ravim, mida kasutatakse sageli siirdatud organiga patsientidel);
 - o itrakonasool, ketokonasool, flukonasool või posakonasool (seeninfektsioonide vastased ravimid);
 - o HIV proteaasi inhibiitorid nagu indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir ja sakvinaviir (HIV infektsioonide ja AIDS-i korral kasutatavad ravimid);
 - o kobitsistaat (HIV infektsiooni raviks kasutatav ravim);
 - o glekapreviir või pibrentasviir (kasutatakse C-hepatiidi viirusnakkuse raviks)
 - o erütromütsiin, klaritromütsiin või telitromütsiin (bakteriaalsete infektsioonide vastased ravimid);
 - o nefasodoon (depressiooniravim).
- kui teid juba ravitakse ja jätkate ravi järgmiste ravimitega:
 - o fibraat (nt gemfibrosiil);
 - o statiin (ravimid vere rasvade taseme alandamiseks, nt simvastatiin, atorvastatiin).
- kui olete alla 18-aastane.
- kui olete rase või imetate.

Ärge võtke Cholib'i, kui mõni ülalloeletust kehtib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Cholib'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- teil on kilpnäärme alatalitus (hüpotüreos);
- teil plaanitakse operatsiooni. Te peate võibolla Cholib'i võtmise lühikeseks ajaks katkestama;
- te tarvitate suurtes kogustes alkoholi (rohkem kui 21 ühikut (210 ml) puhast alkoholi nädalas);
- teil esineb valu rinnus ja õhupuuduse tunne. Need nähud võivad viidata kopsus olevale vereklombile (kopsuemboolia);
- teil on raske kopsuhaigus;
- teil on neeruhaigus;
- teil või lähedasel pereliikmel on pärilik lihaseprobleem;
- te võtate või olete viimase 7 päeva jooksul võtnud ravimit, mida nimetatakse fusiidhappeks (bakteriaalsete infektsioonide vastane ravim);
- te võtate C-hepatiidi viirusvastaseid aineid, nagu elbasviir või grasopreviir (kasutatakse C-hepatiidi viirusnakkuse ravimiseks)

- kui teil on või on olnud müasteenia (haigus, millega kaasneb üldine lihastenõrkus, sh mõnel juhul hingamislihaste nõrkus) või okulaarne müasteenia (silmalihaste nõrkust põhjustav haigus), sest statiinid võivad mõnikord seda seisundit halvendada või põhjustada raskekujulise müasteenia teket (vt lõik 4).

Pidage enne Cholib'i manustamist nõu oma arsti või apteekriga, kui mõni ülalloetletust kehtib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teavitage oma arsti või apteekrit ka siis, kui teil on püsiv lihasnõrkus. Selle diagnoosimiseks ja raviks võivad vajalikud olla täiendavad uuringud ja ravimid.

Arst peaks teile vereanalüüsi tegema, enne kui Cholib'i võtma hakkate. See on vajalik maksa töö kontrollimiseks.

Arst võib paluda teil vereanalüüsi anda ka pärast Cholib'i võtma hakkamist, et kontrollida, kui hästi te maks töötab.

Kui põete diabeeti või teil on diabeedi tekkimise oht, jälgib arst teid selle ravimi võtmise ajal hoolikalt. Teil on oht diabeeti haigestuda, kui teie veres on suhkrute ja rasvade kõrge tase, olete ülekaaluline ja teil on kõrge vererõhk.

Arst võib teha vereanalüüsi, et kontrollida teie lihaseid enne ja pärast ravi alustamist.

Lapsed ja noorukid

Cholib'i ei tohi anda lastele ja noorukitele (alla 18-aastastele).

Teised ravimid ja Cholib

On eriti oluline teatada oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta teisi ravimeid. See puudutab ka ilma retseptita ostetud ravimeid, sealhulgas taimseid preparaate.

Teavitage oma arsti või apteekrit, kui võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest:

- o danasool (tehishormoon, mida kasutatakse endometrioosi raviks);
- o tsüklosporiin (ravim, mida kasutatakse sageli siirdatud organiga patsientidel);
- o itrakonasool, ketokonasool, flukonasool või posakonasool (seeninfektsioonide vastased ravimid);
- o HIV proteaasi inhibiitorid, nagu indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir ja sakvinaviir (HIV infektsioonide ja AIDS-i korral kasutatavad ravimid);
- o kobitsistaat (HIV infektsiooni korral kasutatav ravim);
- o glekapreviir või pibrentasviir (kasutatakse C-hepatiidi viirusnakkuse raviks);
- o erütromütsiin, klaritromütsiin või telitromütsiin (bakteriaalsete infektsioonide vastased ravimid);
- o nefasodoon (depressiooniravim);
- o fibraat (nt fenofibraat, gemfibrosiil);
- o statiin (ravimid vere rasvade taseme alandamiseks, nt simvastatiin, atorvastatiin).

Ärge võtke Cholib'i, kui mõni ülalloetletust kehtib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teavitage oma arsti või apteekrit eelkõige juhul, kui võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest (Cholib'i võtmine koos mõne sellise ravimiga võib lihاسبrobleemide riski suurendada):

- suured, vähemalt 1 gramm ööpäevas, annused niatsiini (nikotiinhape) või niatsiini sisaldav ravimit (vere rasvade taseme alandamiseks);
- kolhitsiin (podagra ravim).

Ärge võtke fusidiinhapet (bakteriaalsete infektsioonide vastane ravim) selle ravimi kasutamise ajal.

Nagu eespool loetletud ravimite puhulgi, teavitage oma arsti või apteekrit, kui kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada ükskõik millist järgmistest ravimitest:

- antikoagulandid, nagu varfariin, fluindioon, fenprokumoon või atsenokumarool (verehüüvete tekkimise ennetamiseks kasutatavad ravimid);
- pioglitason (teatud diabeediravimite klass);
- rifampitsiin (tuberkuloosiravim);
- elbasviir või grasopreviir (kasutatakse C-hepatiidi viirusnakkuse raviks).

Pidage enne Cholib'i manustamist nõu oma arsti või apteekriga, kui mõni ülalloetletust kehtib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Cholib koos toidu ja joogiga

Greibimahl sisaldab üht või mitut komponenti, mis mõjutavad seda, kuidas keha Cholib'i kasutab. Ärge tarbige Cholib'i manustamise ajal greibimahla, kuna see võib lihaseprobleemide riski suurendada.

Rasedus ja imetamine

- Ärge võtke Cholib'i, kui te olete rase, kavatsete rasestuda või arvate end olevat rase. Kui jääte Cholib'i võtmise ajal rasedaks, lõpetage kohe ravimi manustamine ja võtke ühendust oma arstiga.
- Ärge võtke Cholib'i, kui toidate last rinnaga või kavatsete seda teha, sest pole teada, kas ravim eritub rinnapiima.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Cholib ei avalda tõenäoliselt mõju teie võimele juhtida autot või käsitseda tööriistu või masinaid. Siiski tuleks arvesse võtta, et mõnedel inimestel tekib pärast Cholib'i manustamist pearinglus.

Oluline teave mõnede Cholib'i koostisosade kohta

Cholib sisaldab teatud tüüpi suhkruid, nagu laktoos ja sahharoos. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne selle ravimi võtmist konsulteerima oma arstiga.

Cholib sisaldab sojaletsitiini. Kui olete maapähklite, soja või arahhiisiõli suhtes allergiline, ärge Cholib'i kasutage.

Cholib sisaldab päikeseloojangukollast FCF (E110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas Cholib'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Arst määrab teile sobiva ravimi tugevuse olenevalt teie seisundist, praegusest ravist ja personaalsest riskiolekust.

Tavaline annus on üks tablett ööpäevas.

Võite Cholib'i võtta koos toiduga või eraldi.

Neelake tablett klaasitäie veega alla.

Ärge purustage ega närige tabletti.

Peate jätkama Cholib'i võtmise ajal madala kalorsusega dieeti või rakendama muid meetmeid (nt treening, kehakaalu alandamine).

Kui te võtate Cholib'i rohkem kui ette nähtud

Kui olete Cholib'i võtnud rohkem kui ette nähtud või kui keegi teine on teie ravimit võtnud, rääkige oma arsti või apteekriga või võtke ühendust lähima haiglagaga.

Kui te unustate Cholib'i võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata. Võtke järgmine tablett järgmisel päeval tavapärasel ajal. Kui olete ravimi võtmise pärast mures, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Cholib põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

- Seletamatu lihasvalu, -tundlikkus või -nõrkus võivad viidata lihaskahjustusele. Seega, kui teil esineb mõni neist sümptomitest, võtke kohe arstiga ühendust. Harvadel juhtudel on olnud tõsiste lihاسبrobleemide juhtumeid, sealhulgas lihaskahjustuse tagajärjel tekkinud neerukahjustus, ning väga harvadel juhtudel on esinenud surmajuhtumeid. Võrreldes fibraadi või statiini eraldi manustamisega on lihaskahjustuse oht nende kahe ravimi koos võtmisel (nagu Cholib'i puhul) suurem. Oht on suurem naissoost patsientidel või üle 65-aastaste patsientide puhul.

Mõned patsiendid on fenofibraadi või simvastatiini (mõlemad on Cholib'i toimeained) võtmisel kogunud järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid:

- ülitundlikkus- (allergilised) reaktsioonid, sh: näo, keele ja kurgu turse, mis võib põhjustada hingamisraskust (angioödeem) (harv);
- tõsine allergiline reaktsioon, mis põhjustab hingamisraskust või pearinglust (anafülaksia) (väga harv);
- ülitundlikkusreaktsioon Cholib'i suhtes sümptomitega nagu: liigeste valu või põletik, veresoonte põletik, ebatavalised verevalumid, nahalööbed ja tursumine, nõgestõbi, naha päikesetundlikkus, palavik, õhetus, õhupuudus ja halb enesetunne, luupuse moodi kliinilised nähud (sealhulgas lööve, liigeshäired ja mõju valgetele verelibledele);
- lihaste krambid või valu, tundlikkus või nõrkus, lihase rebend – need nähud võivad viidata lihasepõletikule või -kahjustusele, mis võib põhjustada neerukahjustust või isegi surma;
- kõhuvalu – see võib olla kõhunäärmepõletiku (pankreatiit) sümptom;
- valu rinnus ja õhupuuduse tunne – need võivad viidata kopsus olevale trombile (kopsuemboolia);
- valu jalgades, jalgade punetus või turse – need võivad viidata jalas olevale trombile (süvaveeni tromboos);
- naha ja silmavalgete kollaseks muutumine (kollatõbi) või maksaensüümide hulga suurenemine – need nähud võivad viidata maksapõletikule (hepatiit ja maksapuudulikkus);
- naha suurenenud tundlikkus päikesevalguse, päikeselampide ja solaariumite suhtes;

- nahal tekkida võiv lööve või haavade teke suus (lihhenoidne ravimlööve).

Kui teil esineb ükskõik milline eespool nimetatud tõsistest kõrvaltoimetest, katkestage Cholib'i võtmine ja pidage koheselt nõu oma arstiga või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda, sest te võite vajada kiiret meditsiinilist ravi.

Mõned patsiendid on Cholib'i, fenofibraadi või simvastatiini võtmisel kogenud järgmisi kõrvaltoimeid.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1-l inimesel 10-st):

- kreatiniini (neerude eritav aine) taseme suurenemine veres
- homotsüsteiini taseme suurenemine veres (selle aminohappe liigne esinemine veres on seotud koronaarse südamehaiguse, insuldi ja perifeerse vaskulaarse haiguse suurema tekkeriskiga, kuigi põhjust ei ole välja selgitatud)

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st):

- trombotsüütide hulga suurenemine
- kõrgemad näitajad maksafunktsiooni testides (transaminaasid)
- seedehäired (kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja kõhupuhitus)
- ülemiste hingamisteede infektsioon

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 100-st):

- lihasprobleemid
- sapikivid
- lööve, sügelus, punased laigud nahal
- peavalu
- seksuaalhäired

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 1000-st):

- väike punaste vereliblede hulk (aneemia)
- käte ja jalgade tuimus või nõrkus
- segasus
- pearinglus
- kurnatus (asteenia)
- testides ilmnev urea – neerude toodetav aine – taseme suurenemine
- testides ilmnev gammaglutamüültransferaasi – maksa toodetav aine – taseme suurenemine
- testides ilmnev aluselise fosfataasi – sapisüsteemi toodetav aine – taseme suurenemine
- testides ilmnev kreatiini fosfokinaasi – lihase toodetav aine – taseme suurenemine
- testides ilmnev hemoglobiini (kannab veres hapnikku) ja valgete vereliblede hulga vähenemine
- raskused magamisega
- mälu halvenemine või mälukaotus
- juustekadu
- kõhukinnisus
- düspepsia
- hägune nägemine; nägemiskahjustus

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10 000-st):

- günekomastia (rinnanäärmete suurenemine meestel)

Järgmistest kõrvaltoimetest on samuti teatatud, kuid nende sagedust ei saa olemasoleva teabe alusel hinnata (sagedus on teadmata):

- tõsine allergiline nahalööve koos villidega
- sapikivide põhjustatud komplikatsioonid, nagu sapijuhas olevate kivide, infektsiooni või sapipõie tõttu tekkinud koolikud
- diabeet
- ereksioonihäired
- depressioon
- unehäired, sealhulgas õudusunenäod
- spetsiifiline kopsuhaigus koos hingamisraskustega (interstitsiaalne kopsuhaigus)
- püsiv lihasnõrkus
- testides ilmnev glükosüleeritud hemoglobiini ja vere glükoosi – vere glükoositaseme kontrollmarkerid diabeedi korral – taseme tõus
- raskekujuline müasteenia (haigus, mis põhjustab üldist lihasnõrkust, sh mõnel juhul hingamislihaste nõrkust). Okulaarne müasteenia (haigus, mis põhjustab silmalihaste nõrkust). Pidage nõu oma arstiga, kui teil esinevad käsivarte või jalgade nõrkus, mis süveneb pärast füüsilist tegevust, kahelinägemine või silmalaugude allavaje, neelamisraskused või raskendatud hingamine.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada www.ravimiamet.ee kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Cholib'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Cholib'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Cholib sisaldab

Toimeained on fenofibraat ja simvastatiin. Üks tablett sisaldab 145 mg fenofibraati ja 20 mg simvastatiini.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumit (23 mg) tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Teised koostisosad on:

Tableti sisu:

Butüülhüdrosüanisoos (E320), laktoosmonohüdraat, naatriumlaurüülsulfaat, eelželatiniseeritud maisitärklis, naatriumdokusaat, sahharoos, sidrunhappe monohüdraat (E330), hüpromelloos (E464), krospovidoon (E1202), magneesiumstearaat (E572), räniga küllastatud mikrokristalliline tselluloos

(koosneb mikrokristallilisest tselluloosist ja kolloidsest veevabast ränidioksiidist), askorbiinhape (E300).

Õhuke polümeerikate:

Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol (E1203), titaandioksiid (E171), talk (E553b), letsitiin (pärit sojaubadest (E322)), ksantaankummi (E415), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), päikeseloojangukollane FCF (E110).

Kuidas Cholib välja näeb ja pakendi sisu

Kaldservadega ovaalne kaksikkumer punakaspruun õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus 145/20. Tableti mõõtmed on ligikaudu 19,3 x 9,3 mm ja tableti kaal on ligikaudu 734 mg.

Tabletid on pakitud pappkarpidesse blisterpakendites, mis sisaldavad 10, 30 või 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

Viatis Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Iirimaa.

Tootja:

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

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: + 359 2 4455 400

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: + 43 1 863 90

Česká republika

Viatis CZ s.r.o

Tel: +420 222 004 400

Italia

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 61246921

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel: +48 22 546 64 00

Danmark

Viatis ApS

Tlf. +45 28 11 69 32

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

Portugal

Viatis Healthcare, Lda.

Tel : +351 214 127 200

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Latvija

Viatis SIA

Tel: + 371 67 605 580

România

BGP Products S.R.L.

Tel: +40 372 579 000

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363052

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 52 051 288

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 (0)123 63 180

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ.: +30 2100 100 002

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis
Tel/Tél: + 32 2 658 6100

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.
+34 900 102 712

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft
Tel: +36 1 465 2100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

France

Viatriis Santé
Tél: + 33 (0)1 40 80 15 55

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel: +356 21 22 01 74

Sverige

Viatriis AB
Tel: +46 8 630 19 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 23 50 599

Nederland

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Cholib 145 mg/40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

fenofibraat/simvastatiin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusümptomid on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Cholib ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Cholib'i võtmist
3. Kuidas Cholib'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cholib'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Cholib ja milleks seda kasutatakse

Cholib sisaldab kaht toimeainet: fenofibraati (kuulub fibraatide rühma) ja simvastatiini (kuulub statiinide rühma). Mõlemat kasutatakse üldkolesterooli, „halva” kolesterooli (LDL-kolesterool) ja triglütseriidideks nimetatavate rasvade taseme langetamiseks veres. Lisaks tõstavad mõlemad „hea” kolesterooli (HDL-kolesterool) taset.

Mida ma peaksin kolesterooli triglütseriidide kohta teadma?

Kolesterool on üks paljudest veres leiduvatest rasvadest. Üldkolesterool koosneb peamiselt LDL- ja HDL-kolesteroolist.

LDL-kolesterooli nimetatakse sageli nn „halvaks” kolesterooliks, sest see võib koguneda kihina arterite seintele. Aja jooksul võib selle kihi paksenemine arterid ummistada.

HDL-kolesterooli nimetatakse sageli nn „heaks” kolesterooliks, sest see aitab takistada nn „halva” kolesterooli kogunemist arterites ja kaitseb südamehaiguste eest.

Triglütseriidid on üks teine liik rasvu veres. Need võivad suurendada südamehäirete riski.

Enamikul inimestest ei esine alguses kolesterooli- või triglütseriidide häirete tunnuseid. Teie arst saab lipiidide taset mõõta tavalisest vereproovist. Käige korrapäraselt arsti juures ja laske oma lipiidide taset jälgida.

Cholib'i kasutatakse täiskasvanutel, kellel on kahte tüüpi rasvade (triglütseriidid ja LDL-kolesterool) suurenenud tase veres probleemide nagu südameatakk ja insult kõrge tekkerisk. Seda antakse, et vähendada triglütseriidide hulka ja suurendada hea kolesterooli (HDL-kolesterool) taset patsientidel, kellel halva kolesterooli (LDL-kolesterool) taset kontrollitakse juba 40 mg simvastatiini annusega.

Te peate jätkama Cholib'i ravi ajal madala kalorsusega dieeti või rakendama muid meetmeid (nt treening, kehakaalu alandamine).

2. Mida on vaja teada enne Cholib'i võtmist

Cholib'i ei tohi võtta:

- kui olete fenofibraadi või simvastatiini või Cholib'i mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui olete maapähklite, arahhiisiõli, sojaletsitiini või nendega seotud ainete suhtes allergiline.
- kui teil on teisi ravimeid võttes esinenud allergiline reaktsioon või päikesevalgusest või UV-valgusest põhjustatud nahakahjustus (nende ravimite hulka kuuluvad muud fibraadid ja põletikuvastane ravim, mida nimetatakse ketoprofeeniks).
- kui teil on maksa- või sapipõieprobleemid.
- kui teil on pankreatiit (kõhuvalu põhjustav kõhunäärme põletik), mida ei ole põhjustanud rasvade kõrge tase veres.
- kui teil on mõõdukad või rasked neeruprobleemid.
- kui teil on esinenud lihasprobleeme vere rasvade taseme alandamiseks tehtud ravi ajal ühega antud ravimi toimeainetest või teiste statiinide (nt atorvastatiin, pravastatiin või rosuvastatiin) või fibraatide (nt besafibraat või gemfibrosiil) kasutamise ajal.
- kui võtate juba järgmisi ravimeid:
 - o danasool (teishormoon, mida kasutatakse endometrioosi raviks);
 - o tsüklosporiin (ravim, mida kasutatakse sageli siirdatud organiga patsientidel);
 - o itrakonasool, ketokonasool, flukonasool või posakonasool (seeninfektsioonide vastased ravimid);
 - o HIV proteaasi inhibiitorid nagu indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir ja sakvinaviir (HIV infektsioonide ja AIDS-i korral kasutatavad ravimid);
 - o kobitsistaat (HIV infektsiooni korral kasutatav ravim);
 - o erütromütsiin, klaritromütsiin või telitromütsiin (bakteriaalsete infektsioonide vastased ravimid);
 - o nefasodoon (depressiooniravim);
 - o amiodaroon (ebaregulaarse südamerütmi korral kasutatav ravim) või verapamiil (kõrge vererõhu, südamehaigusega seotud rinnus esineva valu või muu südamehaiguse korral kasutatav ravim);
 - o C-hepatiidi viirusvastaseid aineid, nagu elbasviir, grasopreviir, glekapreviir või pibrentasviir (kasutatakse C-hepatiidi viirusnakkuse raviks).
- kui teid juba ravitakse ja jätkate ravi järgmiste ravimitega:
 - o fibraat (nt gemfibrosiil);
 - o statiin (ravimid vere rasvade taseme alandamiseks, nt simvastatiin, atorvastatiin)
- kui olete alla 18-aastane.
- kui olete rase või imetate.

Ärge võtke Cholib'i, kui mõni ülalloetletust kehtib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Cholib'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- teil on kilpnäärme alatalitus (hüpotüreos);
- teil plaanitakse operatsiooni. Te peate võib-olla Cholib'i võtmise lühikeseks ajaks katkestama;
- te tarvitate suurtes kogustes alkoholi (rohkem kui 21 ühikut (210 ml) puhast alkoholi nädalas);
- teil esineb valu rinnus ja õhupuuduse tunne. Need nähud võivad viidata kopsus olevale vereklombile (kopsuemboolia);
- teil on raske kopsuhaigus;
- teil on neeruhaigus;

- teil või lähedasel pereliikmel on pärilik lihaseprobleem;
- te võtate või olete viimase 7 päeva jooksul võtnud ravimit, mida nimetatakse fusiidhappeks (bakteriaalsete infektsioonide vastane ravim);
- te võtate C-hepatiidi viirusvastaseid aineid, nagu elbasviir või grasopreviir (kasutatakse C-hepatiidi viirusnakkuse raviks)
- kui teil on või on olnud müasteenia (haigus, millega kaasneb üldine lihase nõrkus, sh mõnel juhul hingamislihaste nõrkus) või okulaarne müasteenia (silmalihaste nõrkust põhjustav haigus), sest statiinid võivad mõnikord seda seisundit halvendada või põhjustada raskekujulise müasteenia teket (vt lõik 4).

Pidage enne Cholib'i manustamist nõu oma arsti või apteekriga, kui mõni ülalloetletust kehtib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teavitage oma arsti või apteekrit ka siis, kui teil on püsiv lihasnõrkus. Selle diagnoosimiseks ja raviks võivad vajalikud olla täiendavad uuringud ja ravimid.

Arst peaks teile vereanalüüsi tegema, enne kui Cholib'i võtma hakkate. See on vajalik maksa töö kontrollimiseks.

Arst võib paluda teil vereanalüüsi anda ka pärast Cholib'i võtma hakkamist, et kontrollida, kui hästi te maks töötab.

Kui põete diabeeti või teil on diabeedi tekkimise oht, jälgib arst teid selle ravimi võtmise ajal hoolikalt. Teil on oht diabeeti haigestuda, kui teie veres on suhkrute ja rasvade kõrge tase, olete ülekaaluline ja teil on kõrge vererõhk.

Arst võib teha vereanalüüsi, et kontrollida teie lihaseid enne ja pärast ravi alustamist.

Lapsed ja noorukid

Cholib'i ei tohi anda lastele ja noorukitele (alla 18-aastastele).

Teised ravimid ja Cholib

On eriti oluline teatada oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta teisi ravimeid. See puudutab ka ilma retseptita ostetud ravimeid, sealhulgas taimseid preparaate.

Teavitage oma arsti või apteekrit, kui võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest:

- o danasool (tehishormoon, mida kasutatakse endometrioosi raviks);
- o tsüklosporiin (ravim, mida kasutatakse sageli siirdatud organiga patsientidel);
- o itrakonasool, ketokonasool, flukonasool või posakonasool (seeninfektsioonide vastased ravimid);
- o HIV proteaasi inhibiitorid, nagu indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir ja sakvინaviir (HIV infektsioonide ja AIDS-i korral kasutatavad ravimid);
- o kobitsistaat (HIV infektsiooni korral kasutatav ravim);
- o elbasviir, grasopreviir, glekapreviir või pibrentasviir (kasutatakse C-hepatiidi viirusnakkuse raviks), erütromütsiin, klaritromütsiin või telitromütsiin (bakteriaalsete infektsioonide vastased ravimid);
- o nefasodoon (depressiooniravim);
- o amiodaroon (ebaregulaarse südamerütmi korral kasutatav ravim) või verapamiil (kõrge vererõhu, südamehaigusega seotud rinnus esineva valu või muu südamehaiguse korral kasutatav ravim);
- o fibraat (nt fenofibraat, gemfibrosiil);
- o statiin (ravimid vere rasvade taseme alandamiseks, nt simvastatiin, atorvastatiin).

Ärge võtke Cholib'i, kui mõni ülalloetletust kehtib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teavitage oma arsti või apteekrit eelkõige juhul, kui võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest (Cholib'i võtmine koos mõne sellise ravimiga võib lihaseprobleemide riski suurendada):

- suured, vähemalt 1 gramm ööpäevas, annused niatsiini (nikotiinhape) või niatsiini sisaldav ravimit (vere rasvade taseme alandamiseks);
- kolhitsiin (podagraravim).

Ärge võtke fusidiinhapet (bakteriaalsete infektsioonide vastane ravim) selle ravimi kasutamise ajal.

Nagu eespool loetletud ravimite puhulgi, teavitage oma arsti või apteekrit, kui kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada ükskõik millist järgmistest ravimitest:

- antikoagulandid, nagu varfariin, fluindioon, fenprokumoon või atsenokumarool (verehüüvete tekkimise ennetamiseks kasutatavad ravimid);
- pioglitason (teatud diabeediravimite klass);
- rifampitsiin (tuberkuloosiravim).

Pidage enne Cholib'i manustamist nõu oma arsti või apteekriga, kui mõni ülalloetletust kehtib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Cholib koos toidu ja joogiga

Greibimahl sisaldab üht või mitut komponenti, mis mõjutavad seda, kuidas keha Cholib'i kasutab. Ärge tarbige Cholib'i manustamise ajal greibimahla, kuna see võib lihaseprobleemide riski suurendada.

Rasedus ja imetamine

- Ärge võtke Cholib'i, kui te olete rase, kavatsete rasestuda või arvate end olevat rase. Kui jääte Cholib'i võtmise ajal rasedaks, lõpetage kohe ravimi manustamine ja võtke ühendust oma arstiga.
- Ärge võtke Cholib'i, kui toidate last rinnaga või kavatsete seda teha, sest pole teada, kas ravim eritub rinnapiima.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Cholib ei avalda tõenäoliselt mõju teie võimele juhtida autot või käsitseda tööriistu või masinaid. Siiski tuleks arvesse võtta, et mõnedel inimestel tekib pärast Cholib'i manustamist pearinglus.

Oluline teave mõnede Cholib'i koostisosade kohta

Cholib sisaldab teatud tüüpi suhkruid, nagu laktoos ja sahharoos. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne selle ravimi võtmist konsulteerima oma arstiga.

Cholib sisaldab sojaletsitiini. Kui olete maapähklite, soja või arahhiisiõli suhtes allergiline, ärge Cholib'i kasutage.

3. Kuidas Cholib'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Arst määrab teile sobiva ravimi tugevuse olenevalt teie seisundist, praegusest ravist ja personaalsest riskiolekust.

Tavaline annus on üks tablett ööpäevas.

Võite Cholib'i võtta koos toiduga või eraldi.

Neelake tablett klaasitäie veega alla.

Ärge purustage ega närige tabletti.

Peate jätkama Cholib'i võtmise ajal madala kalorsusega dieeti või rakendama muid meetmeid (nt treening, kehakaalu alandamine).

Kui te võtate Cholib'i rohkem kui ette nähtud

Kui olete Cholib'i võtnud rohkem kui ette nähtud või kui keegi teine on teie ravimit võtnud, rääkige oma arsti või apteekriga või võtke ühendust lähima haiglagaga.

Kui te unustate Cholib'i võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata. Võtke järgmine tablett järgmisel päeval tavapärasel ajal. Kui olete ravimi võtmise pärast mures, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Cholib põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

- Seletamatu lihasvalu, -tundlikkus või -nõrkus võivad viidata lihaskahjustusele. Seega, kui teil esineb mõni neist sümptomitest, võtke kohe arstiga ühendust. Harvadel juhtudel on olnud tõsiste lihaskahjustuste juhtumeid, sealhulgas lihaskahjustuse tagajärjel tekkinud neerukahjustus, ning väga harvadel juhtudel on esinenud surmajuhtumeid. Võrreldes fibraadi või statiini eraldi manustamisega on lihaskahjustuse oht nende kahe ravimi koos võtmisel (nagu Cholib'i puhul) suurem. Oht on suurem naissoost patsientidel või üle 65-aastaste patsientide puhul.

Mõned patsiendid on fenofibraadi või simvastatiini (mõlemad on Cholib'i toimeained) võtmisel kogunud järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid:

- ülitundlikkus- (allergilised) reaktsioonid, sh: näo, keele ja kurgu turse, mis võib põhjustada hingamisraskust (angioödeem) (harv);
- tõsine allergiline reaktsioon, mis põhjustab hingamisraskust või pearinglust (anafülaksia) (väga harv);
- ülitundlikkusreaktsioon Cholib'i suhtes sümptomitega nagu: liigeste valu või põletik, veresoonte põletik, ebatavalised verevalumid, nahalööbed ja tursumine, nõgestõbi, naha päikesetundlikkus, palavik, õhetus, õhupuudus ja halb enesetunne, luupuse moodi kliinilised nähud (sealhulgas lööve, liigeshäired ja mõju valgetele verelibledele);
- lihaste krambid või valu, tundlikkus või nõrkus, lihase rebend – need nähud võivad viidata lihasepõletikule või -kahjustusele, mis võib põhjustada neerukahjustust või isegi surma;
- kõhuvalu – see võib olla kõhunäärme põletiku (pankreatiit) sümptom;
- valu rinnus ja õhupuuduse tunne – need võivad viidata kopsus olevale trombile (kopsuemboolia);

- valu jalgades, jalgade punetus või turse – need võivad viidata jalgas olevale trombile (süvaveeni tromboos);
- naha ja silmavalgete kollaseks muutumine (kollatõbi) või maksaensüümide hulga suurenemine – need nähud võivad viidata maksapõletikule (hepatiit ja maksapuudulikkus);
- naha suurenenud tundlikkus päikesevalguse, päikeselampide ja solaariumite suhtes
- nahal tekkida võiv lööve või haavade teke suus (lihhenoidne ravimlööve).

Kui teil esineb ükskõik milline eespool nimetatud tõsistest kõrvaltoimetest, katkestage Cholib'i võtmine ja pidage koheselt nõu oma arstiga või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda, sest te võite vajada kiiret meditsiinilist ravi.

Mõned patsiendid on Cholib'i, fenofibraadi või simvastatiini võtmisel kogenud järgmisi kõrvaltoimeid.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1-l inimesel 10-st):

- kreatiniini (neerude eritav aine) taseme suurenemine veres
- homotsüsteiini taseme suurenemine veres (selle aminohappe liigne esinemine veres on seotud koronaarse südamehaiguse, insuldi ja perifeerse vaskulaarse haiguse suurema tekkeriskiga, kuigi põhjust ei ole välja selgitatud)

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st):

- trombotsüütide hulga suurenemine
- kõrgemad näitajad maksafunktsiooni testides (transaminaasid)
- seedehäired (kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja kõhupuhitus)
- ülemiste hingamisteede infektsioon

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 100-st):

- lihasprobleemid
- sapikivid
- lööve, sügelus, punased laigud nahal
- peavalu
- seksuaalhäired

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 1000-st):

- väike punaste vereliblede hulk (aneemia)
- käte ja jalgade tuimus või nõrkus
- segasus
- pearinglus
- kurnatus (asteenia)
- testides ilmnev uurea – neerude toodetav aine – taseme suurenemine
- testides ilmnev gammaglutamüültransferaasi – maksa toodetav aine – taseme suurenemine
- testides ilmnev aluselise fosfataasi – sapisüsteemi toodetav aine – taseme suurenemine
- testides ilmnev kreatiini fosfokinaasi – lihase toodetav aine – taseme suurenemine
- testides ilmnev hemoglobiini (kannab veres hapnikku) ja valgete vereliblede hulga vähenemine
- raskused magamisega
- mälu halvenemine või mälukaotus
- juustekadu
- kõhukinnisus
- düspepsia
- hägune nägemine; nägemiskahjustus

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10 000-st):

- günekomastia (rinnanäärmete suurenemine meestel)

Järgmistest kõrvaltoimetest on samuti teatatud, kuid nende sagedust ei saa olemasoleva teabe alusel hinnata (sagedus on teadmata):

- tõsine allergiline nahalööve koos villidega
- sapikivide põhjustatud komplikatsioonid, nagu sapijuhas olevate kivide, infektsiooni või sapipõie tõttu tekkinud koolikud
- diabeet
- erektsioonihäired
- depressioon
- unehäired, sealhulgas öudusunenäod
- spetsiifiline kopsuhaigus koos hingamisraskustega (interstitsiaalne kopsuhaigus)
- püsiv lihasnõrkus
- testides ilmnev glükosüleeritud hemoglobiini ja vere glükoosi – vere glükoositaseme kontrollmarkerid diabeedi korral – taseme tõus
- raskekujuline müasteenia (haigus, mis põhjustab üldist lihasenõrkust, sh mõnel juhul hingamislihaste nõrkust). Okulaarne müasteenia (haigus, mis põhjustab silmalihaste nõrkust). Pidage nõu oma arstiga, kui teil esinevad käsivarte või jalgade nõrkus, mis süveneb pärast füüsilist tegevust, kahelinägemine või silmalaugude allavaje, neelamisraskused või raskendatud hingamine.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada www.ravimiamet.ee kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Cholib'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Cholib'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Cholib sisaldab

Toimeained on fenofibraat ja simvastatiin. Üks tablett sisaldab 145 mg fenofibraati ja 40 mg simvastatiini.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumit (23 mg) tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Teised koostisosad on:

Tableti sisu:

Butüülhüdroksüanisool (E320), laktoosmonohüdraat, naatriumlaurüülsulfaat, eelželatiniseeritud maisitärklis, naatriumdokusaat, sahharoos, sidrunhappe monohüdraat (E330), hüpromelloos (E464), krospovidoon (E1202), magneesiumstearaat (E572), räniga küllastatud mikrokristalliline tselluloos (koosneb mikrokristallilisest tselluloosist ja kolloidsest veevabast ränidioksiidist), askorbiinhape (E300).

Õhuke polümeerikate:

Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol (E1203), titaandioksiid (E171), talk (E553b), letsitiin (pärit sojaubadest (E322)), ksantaankummi (E415), punane raudoksiid (E172).

Kuidas Cholib välja näeb ja pakendi sisu

Kaldservadega ovaalne kaksikkumer telliskivipunane õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus 145/40. Tableti mõõtmed on ligikaudu 19,3 x 9,3 mm ja tableti kaal on ligikaudu 840 mg.

Tabletid on pakitud pappkarpidesse blisterpakendites, mis sisaldavad 10, 30 või 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

Viatis Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Iirimaa.

Tootja:

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

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: + 359 2 4455 400

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: + 43 1 863 90

Česká republika

Viatis CZ s.r.o

Tel: +420 222 004 400

Italia

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 61246921

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel: +48 22 546 64 00

Danmark

Viatis ApS

Tlf: + 45 28 11 69 32

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

Portugal

Viatis Healthcare, Lda.

Tel : +351 214 127 200

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Latvija

Viatis SIA

Tel: + 371 67 605 580

România

BGP Products S.R.L.

Tel: +40 372 579 000

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363052

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 52 051 288

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 (0)123 63 180

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ.: +30 2100 100 002

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis
Tel/Tél: + 32 2 658 6100

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.
+34 900 102 712

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft
Tel: +36 1 465 2100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

France

Viatriis Santé
Tél: + 33 (0)1 40 80 15 55

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel: +356 21 22 01 74

Sverige

Viatriis AB
Tel: +46 8 630 19 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 23 50 599

Nederland

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.