LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cholib 145 mg/20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 145 mg fenofibraattia ja 20 mg simvastatiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 160,1 mg laktoosia (monohydraattina), 145 mg sakkaroosia, 0,7 mg lesitiiniä (saatu soijapavusta [E322]) ja 0,17 mg paraoranssia (E110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Soikea, kaksoiskupera vaaleanruskea kalvopäällysteinen tabletti, jossa on viistetyt reunat sekä kaiverrus 145/20 toisella puolella. Tabletin halkaisijan mitat ovat suunnilleen 19,3 x 9,3 mm ja paino noin 734 mg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cholib on tarkoitettu ruokavalion ja liikunnan lisäksi suuren kardiovaskulaarisen riskin aikuispotilaille, joilla on sekamuotoinen dyslipidemia. Valmiste pienentää triglyseridipitoisuutta ja suurentaa HDL-kolesterolipitoisuutta, kun LDL-kolesterolipitoisuus saadaan riittävästi hallintaan vastaavalla simvastatiinin annoksella.

4.2 Annostus ja antotapa

Hyperlipidemian toissijaiset syyt, kuten kontrolloimaton tyypin 2 diabetes mellitus, hypotyroidismi, nefroottinen oireyhtymä, dysproteinemia, obstruktiivinen maksasairaus, lääkehoito (kuten oraalinen estrogeeni) ja alkoholismi on hoidettava asianmukaisesti ennen Cholib-hoidon harkitsemista. Potilaiden on noudatettava tavanomaista kolesteroli- ja triglyseridipitoisuutta pienentävää ruokavaliota, jota on jatkettava hoidon aikana.

Annostus
Suositeltava annos on yksi tabletti vuorokaudessa. Greippimehua on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Hoitovastetta on seurattava määrittämällä seerumin lipidiarvot (kokonaiskolesteroli [TC], LDL-kolesteroli [LDL-C], triglyseridit [TG]).

Iäkkäät potilaat (≥65-vuotiaat)
Annosta ei tarvitse muuttaa. Tavallista annosta suositellaan, lukuun ottamatta potilaita, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta ja arvioitu glomerulusten suodatusnopeus <60 ml/min/1,73 m^2. Näille potilaille Cholib on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat
Cholib on vasta-aiheista potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta ja joiden arvioitu glomerulusten suodatusnopeus on <60 ml/min/1,73 m^2 (ks. kohta 4.3).

Cholib-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta ja joiden arvioitu glomerulusten suodatusnopeus on 60–89 ml/min/1,73 m^2 (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintapotilaat
Cholib-valmistetta ei ole tutkittu käytettynä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, ja siten se on vasta-aiheista tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat
Cholib on vasta-aiheista lapsille ja nuorille, jotka ovat enintään 18-vuotiaita. (Ks. kohta 4.3.)

Samanaikainen hoito
Jos potilas käyttää elbasviiria tai gratsopreviiria samanaikaisesti Cholib-valmisteen kanssa, simvastatiiniannos ei saa olla yli 20 mg/vrk. (Ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Antotapa
Tabletit on otettava kokonaisina vesilasillisen kera. Tabletteja ei saa murskata tai pureskella. Ne voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman sitä (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, maapähkinälle, soijalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. myös kohta 4.4)
- Tiedetty valoallergia tai fototoksinen reaktio fibraatti- tai ketoprofeenihoidon aikana
- Aktiivinen maksasairaus tai selittämätön, pysyvä seerumin transaminaasiarvon nousu
- Tiedetty sappirakkosairaus
- Krooninen tai akuutti haimatulehdus lukuun ottamatta vaikeasta hypertriglyseridemiasta johtuvaa akuuttia haimatulehdusta
- Keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (arvioitu glomerulusten suodatusnopeus <60 ml/min/1,73 m2)
- Samanaikainen vahvojen CYP3A4-estäjien käyttö (suurentavat AUC-arvoa noin viisinkertaisesti tai enemmän) (esimerkiksi itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, HIV-proteaasin estäjät (esim. nelfinaviiri), bosepreviiri, telapreviiri, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, nefatsodoni ja kobisistaattia sisältävät lääkevalmisteet) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
- Samanaikainen gemfibrotsiilin, siklosporiinin tai danatsolin käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
- Samanaikainen glekapreviirin/pibrentasviirin käyttö (ks. kohta 4.5)
- Pediatriset potilaat (ikä alle 18 vuotta)
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6)
- Aiempi myopatia ja/tai rabdomyolyysi statiini- ja/tai fibraattihoidon yhteydessä tai vahvistettu kreatiinifosfokinaasiarvon nousu yli viisinkertaiseksi normaalin ylärajaan (ULN) nähden aiemman statiinihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.4)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lihakset
Luustolihastoksisuutta, mukaan lukien harvinaisia rabdomyolyysitapauksia munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä tai muutoin, on raportoitu annettaessa potilaille lipidipitoisuuksia alentavia lääkkeitä, kuten fibraatteja ja statiineja. Statiineihin ja fibraatteihin liittyvän myopatiariskin tiedetään suhteutuvan molempien annokseen ja fibraatin tyyppiin.

Kuljettajaproteiinien heikentynyt toiminta

Maksan OATP-kuljettajaproteiinien heikentynyt toiminta voi lisätä simvastatiinin systeemistä altistusta sekä suurentaa myopatian ja rabdomyolyysin riskiä. Heikentynyt toiminta voi olla seurausta

lääkkeiden (esim. siklosporiini) yhteisvaikutuksesta johtuvasta inhibitiosta, tai potilaat voivat olla SLCO1B1 c.521T>C -genotyypin kantajia.

Potilailla, jotka kantavat SLCO1B1-geenin vähemmän aktiivista OATP1B1-proteiinia koodaavaa alleelia (c.521T>C), on suurentunut systeeminen altistus simvastatiinille ja suurentunut myopatian riski. Riski suuriannoksiseen (80 mg) simvastatiinihoitoon liittyvään myopatiaan on yleisesti noin 1 % (ilman geneettistä testausta). SEARCH-tutkimuksen tulosten perusteella alleelin C suhteen homotsygooteilla kantajilla (CC), joita hoidetaan 80 mg:n annoksella, on 15 %:n riski myopatiaan vuoden kuluessa, kun taas heterotsygootin C alleelin kantajilla (CT) riski on 1,5 %. Vastaava riski on 0,3 % potilailla, joilla on yleisin genotyyppi (TT) (katso kohta 5.2).

Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (IMNM)

Ilmoituksia statiinien käyttöön liittyvästä immuunivälitteisestä nekrotisoivasta myopatiasta (IMNM:stä), joka on autoimmuuniperäinen myopatia, on saatu harvoin. IMNM:n merkkejä ovat proksimaalinen lihasheikkous ja seerumin kreatiinikinaasipitoisuuden suureneminen, jotka ovat pysyviä ja jatkuvat statiinihoidon lopettamisesta huolimatta; HMG-CoA-reduktaasin vasta-aineet positiivisia; lihasbiopsiassa todettava nekrotisoiva myopatia sekä paraneminen immunosuppressiivisilla aineilla. Neuromuskulaarisia ja serologisia lisäkokeita voidaan tarvita. Hoito immuunivastetta heikentävällä lääkityksellä saattaa olla tarpeen. IMNM:n riski on arvioitava huolellisesti ennen toisen statiinin aloittamista. Jos hoito toisella statiinilla aloitetaan, potilasta on tarkkailtava IMNM:n merkkien ja oireiden varalta.

Toimenpiteet, joilla pienennetään lääkevalmisteiden yhteisvaikutusten aiheuttamaa myopatiavaaraa

Lihastoksisuuden vaara voi olla suurentunut, jos Cholib-valmistetta annetaan toisen fibraatin, statiinin, niasiinin, fusidiinihapon tai muiden tiettyjen samanaikaisten valmisteiden kanssa (ks. tarkat yhteisvaikutukset kohdasta 4.5). Lääkäreiden, jotka harkitsevat yhdistelmähoitoa Cholib-valmisteella ja lipidejä muokkaavilla annoksilla (≥1 g/vrk) niasiinia (nikotiinihappo) tai niasiinia sisältäviä lääkevalmisteita, on huolellisesti punnittava hoidon mahdolliset hyödyt ja vaarat. Potilaita on seurattava huolellisesti lihaskivun, aristuksen tai heikotuksen merkkien ja oireiden varalta erityisesti hoidon aloituskuukausien aikana tai kun jommankumman lääkevalmisteen annosta suurennetaan.

Myopatian ja rabdomyolyysin vaara suurenee merkittävästi käytettäessä samanaikaisesti simvastatiinia ja vahvoja CYP 3A4:n estäjiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Simvastatiini on effluksitransportteri BCRP:n (rintasyöpäresistenssiproteiini) substraatti. BCRP:n estäjien (esim. elbasviiri ja gratsopreviiri) samanaikainen käyttö saattaa suurentaa plasman simvastatiinipitoisuutta ja lisätä myopatiariskiä. Tästä syystä on harkittava simvastatiiniannoksen muuttamista riippuen potilaalle määrätystä annoksesta. Elbasviirin ja gratsopreviirin samanaikaista käyttöä simvastatiinin kanssa ei ole tutkittu. Niillä potilailla, jotka saavat samanaikaisesti elbasviiria tai gratsopreviiria sisältävää lääkitystä, simvastatiiniannos ei kuitenkaan saa olla yli 20 mg/vrk (ks. kohta 4.5).

Myopatian riski kasvaa, kun HMG-CoA-reduktaasin estäjän aktiivisuus plasmassa on suuri (eli kun plasman simvastatiini- ja simvastatiinihappopitoisuudet ovat kohonneet), ja tämä voi johtua osittain lääkkeiden yhteisvaikutuksesta, jolloin jokin toinen valmiste vaikuttaa haitallisesti simvastatiinin metaboliaan ja/tai kuljettajaproteiinien reitteihin (ks. kohta 4.5).

Cholib-valmistetta ei saa käyttää yhdessä fusidiinihapon kanssa. Rabdomyolyysitapauksia (mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita) on ilmoitettu, jos potilas on saanut statiinia yhdessä fusidiinihapon kanssa (ks. kohta 4.5). Jos systeeminen fusidiinihappo katsotaan potilaalle tärkeäksi, statiinihoito on keskeytettävä fusidiinihappohoidon ajaksi. Potilasta on neuvottava hakeutumaan lääkärinhoitoon välittömästi, jos hänellä ilmenee lihasheikkoutta, kipua tai arkuutta.

Statiinihoitoa voidaan jatkaa seitsemän päivää viimeisen fusidiinihappoannoksen jälkeen. Poikkeuksellisissa olosuhteissa, joissa tarvitaan pitkää systeemistä fusidiinihappohoitoa esim.

vaikeiden infektioiden hoitamiseen, Cholib-valmisteen ja fusidiinihapon samanaikaisen käytön tarvetta on harkittava tapauksittain ja tällöin potilasta on seurattava tarkasti.

Kreatiinikinaasimittaus
Kreatiinikinaasia ei ole suositeltavaa mitata raskaan liikunnan jälkeen tai jos potilaalla on jokin muu todennäköinen vaihtoehtoinen kreatiinikinaasiarvon kohoamisen syy, koska se tekee arvojen tulkinnasta vaikeaa. Jos kreatiinikinaasiarvot ovat merkittävästi koholla lähtötilanteessa (>5 x ULN), arvot on mitattava uudelleen 5–7 päivän sisällä tulosten varmistamiseksi.

Ennen hoitoa
Kaikkia hoidon aloittavia potilaita tai potilaita, joiden simvastatiiniannosta pienennetään, on neuvottava myopatiavaarasta, ja heitä on kehotettava ilmoittamaan viipymättä selittämättömästä lihaskivusta, arkuudesta tai heikotuksesta.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on rabdomyolyysille altistavia tekijöitä. Jotta voidaan määrittää lähtötilanteen viitearvo, kreatiinikinaasiarvo on mitattava ennen hoidon aloittamista seuraavissa tilanteissa:

- iäkkäät ≥65 vuotta
- naissukupuoli
- munuaisten vajaatoiminta
- kontrolloimaton hypotyroidismi
- hypoalbuminemia
- potilaan tai potilaan perheenjäsenten aiemmat perinnölliset lihassairaudet
- potilaan aiempi lihastoksisuus statiini- tai fibraattihoidon yhteydessä
- alkoholin väärinkäyttö.

Sellaisissa tilanteissa hoidon riskiä on harkittava suhteessa mahdolliseen hyötyyn, ja kliinistä seurantaa suositellaan.

Jotta voidaan määrittää lähtötilanteen viitearvo, kreatiinifosfokinaasiarvo on mitattava, ja kliininen seuranta on suositeltavaa.

Jos potilaalla on aiemmin ollut lihassairaus fibraatti- tai statiinihoidon yhteydessä, hoito saman luokan lääkkeellä on aloitettava varoen. Jos kreatiinikinaasiarvot ovat merkittävästi koholla lähtötilanteessa (>5 x ULN), hoitoa ei saa aloittaa.

Jos myopatiaa epäillään jostain muusta syystä, hoito on keskeytettävä.

Cholib-hoito on keskeytettävä väliaikaisesti muutamaksi päiväksi ennen suurta leikkausta tai kun potilaalla ilmenee jokin merkittävä lääketieteellinen tai kirurginen tila.

<u>Maksasairaudet</u>
Joillakin simvastatiinilla tai fenofibraatilla hoidetuilla potilailla on ilmennyt transaminaasiarvojen nousua. Useimmissa tapauksissa nämä nousut olivat ohimeneviä, lieviä ja oireettomia ilman tarvetta keskeyttää hoitoa.

Transaminaasiarvoja on seurattava ennen hoidon alkamista, joka 3. kuukausi hoidon ensimmäisten 12 kuukauden ajan ja sen jälkeen säännöllisesti. Huomiota on kiinnitettävä potilaisiin, joiden transaminaasiarvot nousevat, ja hoito on keskeytettävä, jos aspartaattiaminotransferaasiarvot (AST) eli seerumin glutamaattioksaloasetaattitransaminaasiarvot (SGOT) ja alaniiniaminotransferaasiarvot (ALT) eli seerumin glutamaattipyruvaattitransaminaasiarvot (SGPT) nousevat yli kolminkertaisiksi normaalialueen ylärajaan verrattuna.

Kun maksatulehdukseen viittaavia oireita ilmenee (esim. keltaisuutta, kutinaa) ja diagnoosi voidaan vahvistaa laboratoriokokeilla, Cholib-hoito on keskeytettävä.

Cholib-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, jotka käyttävät merkittäviä määriä alkoholia.

Haimatulehdus
Fenofibraattia käyttäviltä potilailta on raportoitu haimatulehdusta (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Tämä voi tarkoittaa lääkkeen tehon laskua potilailla, joilla on vaikea hypertriglyseridemia, indusoitunut haimaentsyymien nousu tai toissijainen sappitiehytkiven kautta välittyvä häiriö tai sakkautuman muodostuminen ja yhteisen sappitiehyen tukkeutuminen.

Munuaisten toiminta
Cholib on vasta-aiheista potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten toimintahäiriö (ks. kohta 4.3).

Cholib-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta ja joiden arvioitu glomerulusten suodatusnopeus on 60–89 ml/min/1,73 m^2 (ks. kohta 4.2).

Peruuntuvia seerumin kreatiniiniarvon nousuja on ilmoitettu, kun potilaat ovat saaneet fenofibraattia monoterapiana tai yhdessä statiinien kanssa. Seerumin kreatiniiniarvon nousut olivat yleensä vakaita ajan myötä ilman merkkejä jatkuvista seerumin kreatiniiniarvon nousuista pitkäkestoisen hoidon yhteydessä, ja arvot palasivat yleensä lähtötilanteen tasolle hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Kliinisissä tutkimuksissa 10 %:lla potilaista kreatiniiniarvo nousi lähtötilanteesta yli 30 mikromol/l, kun he saivat fenofibraatti- ja simvastatiiniyhdistelmähoitoa, verrattuna 4,4 %:iin potilaista, jotka saivat statiineja yksilääkehoitona. 0,3 %:lla potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitoa, oli kliinisesti merkittävä kreatiniiniarvon nousu >200 mikromol/l.

Hoito on keskeytettävä, kun kreatiniiniarvo on >50 % normaalin ylärajan yläpuolella. On suositeltavaa, että kreatiniini mitataan ensimmäisten 3 kuukauden aikana hoidon aloittamisesta ja säännöllisesti sen jälkeen.

Interstitiaalinen keuhkosairaus
Interstitiaalisen keuhkosairauden tapauksia on raportoitu joidenkin statiinien ja fenofibraatin käytön yhteydessä, erityisesti pitkäkestoisessa hoidossa(ks. kohta 4.8). Sen oireita voivat olla hengenahdistus, kuiva yskä ja yleisen terveydentilan heikkeneminen (väsymys, painon putoaminen ja kuume). Jos epäillään, että potilaalle on kehittynyt interstitiaalinen keuhkosairaus, Cholib-hoito on keskeytettävä.

Diabetes mellitus
Jotkut todisteet viittaavat siihen, että statiinit yleensä nostavat veren glukoosiarvoa ja että ne voivat joillekin potilaille, joilla on korkea tulevan diabeteksen vaara, aiheuttaa hyperglykemiatason, jossa diabeteksen hoito on tarpeen. Tätä riskiä tärkeämpää on kuitenkin statiinien tuoma verisuoniin kohdistuvan vaaran pienennys ja siten sen ei pitäisi olla syy statiinihoidon lopettamiseen. Riskipotilaita (paastoglukoosi 5,6–6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m^2, triglyseridiarvot koholla, hypertensio) on seurattava sekä kliinisesti että biokemiallisesti kansallisten suositusten mukaan.

Venotromboemboliatapahtumat
FIELD-tutkimuksessa ilmoitettiin tilastollisesti merkitsevä keuhkoembolioiden esiintyvyyden nousu (0,7 % lumelääkeryhmässä verrattuna 1,1 %:iin fenofibraattiryhmässä; p = 0,022) ja tilastollisesti ei-merkitsevä syvän laskimotromboosin lisääntyminen (1,0 % lumelääkeryhmässä, 48/4900 potilasta) verrattuna fenofibraattiin 1,4 % (67/4895); p = 0,074. Laskimoiden tromboottisten tapahtumien suurentunut vaara voi liittyä suurentuneeseen homokysteiinitasoon, mikä on tromboosin ja muiden tunnistamattomien tekijöiden vaaratekijä. Tämän kliininen merkitys ei ole selvä. Siten varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on ollut keuhkoembolia.

Myasthenia gravis
Joissakin tapauksissa statiinien on ilmoitettu indusoivan ensimmäisen kerran tai pahentavan jo olemassa olevaa myasthenia gravista tai silmämyasteniaa (ks. kohta 4.8). Cholib-hoito on keskeytettävä, jos oireet pahenevat. Uusiutumistapauksista on ilmoitettu, kun käyttöön otettiin erilainen statiini tai sama statiini uudelleen.

Apuaineet
Koska tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia, potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Koska tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia, potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää paraoranssia (E110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Cholib-valmisteeseen liittyviä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Monoterapioihin liittyvät yhteisvaikutukset
CYP 3A4:n estäjät
Simvastatiini on sytokromi P450 3A4:n substraatti.

Monet mekanismit voivat vaikuttaa mahdollisiin yhteisvaikutuksiin HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa. Sellaiset lääkkeet tai kasvirohdosvalmisteet, jotka estävät tiettyjä entsyymejä (esim. CYP3A4:ää) ja/tai kuljettajaproteiinien (esim. OATP1B:n) reittejä, voivat lisätä simvastatiinin ja simvastatiinihapon pitoisuuksia plasmassa ja aiheuttaa suuremman myopatian/rabdomyolyysin riskin.

Sytokromi P450 3A4:n vahvat estäjät suurentavat myopatian ja rabdomyolyysin vaaraa, sillä ne suurentavat HMG-CoA-reduktaasin inhiboivaa aktiviteettia plasmassa simvastatiinihoidon aikana. Sellaisia estäjiä ovat itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, HIV-proteaasin estäjät (esim. nelfinaviiri) , kobisistaatti ja nefatsodoni.

Itrakonatsolin, ketokonatsolin, posakonatsolin, HIV-proteaasin estäjien (esim. nelfinaviirin), kobisistaatin, erytromysiinin, klaritromysiinin, telitromysiinin ja nefatsodonin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Jos samanaikaista hoitoa itrakonatsolilla, ketokonatsolilla, posakonatsolilla, erytromysiinillä, klaritromysiinillä tai telitromysiinillä ei voida välttää, Cholib-hoito on keskeytettävä kyseisen hoidon ajaksi. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Cholib-valmistetta samanaikaisesti tiettyjen muiden heikompien

CYP 3A4 -estäjien, flukonatsolin, verapamiilin tai diltiatseemin, kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Katso kaikkien samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden valmisteyhteenvedoista lisätietoja niiden mahdollisista yhteisvaikutuksista simvastatiinin kanssa ja/tai niiden entsyymeihin tai kuljettajaproteiineihin mahdollisesti aiheuttamista muutoksista sekä annosten tai hoitojen mahdollisesta muuttamisesta.

Danatsoli
Myopatian ja rabdomyolyysin vaara suurenee käytettäessä samanaikaisesti danatsolia ja simvastatiinia. Simvastatiiniannos ei saa olla yli 10 mg päivässä, kun potilas käyttää danatsolia. Siksi Cholib-valmisteen käyttö samanaikaisesti danatsolin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Siklosporiini
Myopatian ja rabdomyolyysin vaara suurenee käytettäessä samanaikaisesti siklosporiinia ja simvastatiinia. Vaikka mekanismia ei täysin ymmärretä, siklosporiinin on osoitettu suurentavan simvastatiinihapon plasma-altistusta (AUC), oletettavasti osaksi CYP 3A4:n ja OATP-1B1:n kuljettajan inhibition vuoksi. Koska siklosporiinia saavien potilaiden simvastatiiniannos ei saa olla

yli 10 mg vuorokaudessa, Cholib-valmisteen antaminen samanaikaisesti siklosporiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Amiodaroni, amlodipiini, diltiatseemi ja verapamiili
Myopatian ja rabdomyolyysin vaara suurenee käytettäessä simvastatiinin 40 mg:n vuorokausiannoksen kanssa samanaikaisesti amiodaronia, amlodipiiniä, diltiatseemiä tai verapamiilia.

Kliinisessä tutkimuksessa myopatiaa ilmoitettiin 6 %:lla simvastatiinia 80 mg ja amiodaronia saaneista potilaista verrattuna 0,4 %:iin potilaista, jotka saivat pelkästään simvastatiinia 80 mg.

Amlodipiinin ja simvastatiinin samanaikainen käyttö aiheutti 1,6-kertaisen nousun simvastatiinihappoaltistuksessa.

Diltiatseemin ja simvastatiinin samanaikainen käyttö aiheutti 2,7-kertaisen nousun simvastatiinihappoaltistuksessa oletettavasti CYP 3A4:n inhibition vuoksi.

Verapamiilin ja simvastatiinin samanaikainen käyttö aiheutti 2,3-kertaisen nousun plasman simvastatiinihappoaltistuksessa oletettavasti osaksi CYP 3A4:n inhibition vuoksi.

Siksi Cholib-annos ei saa olla yli 145 mg/20 mg päivässä, kun potilas käyttää amiodaronia, amlodipiiniä, diltiatseemia tai verapamiilia.

Rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) estäjät
BCRP:n estäjien, mukaan lukien elbasviiria tai gratsopreviiria sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa plasman simvastatiinipitoisuutta ja lisätä myopatiariskiä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Muut statiinit ja fibraatit
Gemfibrotsiili suurentaa simvastatiinihapon AUC-arvoa 1,9-kertaisesti mahdollisesti glukuronidaatioreitin inhibition vuoksi. Myopatian ja rabdomyolyysin vaara suurenee merkittävästi käytettäessä samanaikaisesti gemfibrotsiiliä ja simvastatiinia. Myopatian ja rabdomyolyysin vaara suurenee myös käytettäessä samanaikaisesti muita fibraatteja tai statiineja. Siksi Cholib-valmisteen käyttö samanaikaisesti gemfibrotsiilin, muiden fibraattien tai statiinien kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Niasiini (nikotiinihappo)
Myopatia- tai rabdomyolyysitapauksia on esiintynyt käytettäessä samanaikaisesti statiineja ja niasiinia (nikotiinihapon) lipidejä muokkaavina annoksina (≥1 g/vrk). Tiedetään, että niasiini ja statiinit voivat aiheuttaa myopatiaa yksinään käytettyinä.

Lääkäreiden, jotka harkitsevat yhdistelmähoitoa Cholib-valmisteella ja lipidejä muokkaavilla annoksilla (≥1 g/vrk) niasiinia (nikotiinihappo) tai niasiinia sisältäviä lääkevalmisteita, on huolellisesti punnittava hoidon mahdolliset hyödyt ja vaarat. Potilaita on seurattava huolellisesti lihaskivun, aristuksen tai heikotuksen merkkien ja oireiden varalta erityisesti hoidon aloituskuukausien aikana tai kun jommankumman lääkevalmisteen annosta suurennetaan.

Fusidiinihappo
Myopatian, mukaan lukien rabdomyolyysin, vaara voi kasvaa käytettäessä samanaikaisesti systeemisesti fusidiinihappoa ja statiineja. Tämän yhdistelmän käyttö samanaikaisesti voi aiheuttaa molempien aineiden suurentuneita plasmapitoisuuksia. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismia (olipa se farmakodynamiikka tai farmakokinetiikka tai molemmat) ei vielä tunneta. Rabdomyolyysitapauksia (mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita) on ilmoitettu, jos potilas on saanut tätä yhdistelmää.

Jos fusidiinihappohoito on tarpeen, Cholib-hoito on keskeytettävä fusidiinihappohoidon ajaksi. (Katso myös kohta 4.4.)

Greippimehu

Greippimehu inhiboi CYP 3A4:ä. Suuren greippimehumäärän (yli 1 litra vuorokaudessa) ja simvastatiinin samanaikainen käyttö aiheutti 7-kertaisen nousun plasman simvastatiinihappoaltistuksessa. Myös 240 ml:n greippimehumäärän nauttiminen aamulla ja simvastatiinin ottaminen illalla aiheutti 1,9-kertaisen nousun plasman simvastatiinihappoaltistuksessa. Greippimehun juomista on siten vältettävä Cholib-hoidon aikana.

Kolkisiini
Myopatiaa ja rabdomyolyysiä on ilmoitettu käytettäessä samanaikaisesti kolkisiinia ja simvastatiinia, kun potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Siten kolkisiinia ja Cholib-hoitoa saavien potilaiden läheinen seuranta on suositeltavaa.

K-vitamiinin antagonistit
Fenofibraatti ja simvastatiini tehostavat K-vitamiinin antagonistien vaikutuksia ja voivat suurentaa verenvuotoriskiä. On suositeltavaa, että näiden oraalisten antikoagulanttien annosta pienennetään noin kolmanneksella hoidon alussa ja sitten muutetaan asteittain tarvittaessa INR-arvojen seurannan mukaan. INR-arvo on määritettävä ennen Cholib-valmisteen käytön aloittamista ja tarpeeksi usein hoidon aloitusvaiheen aikana, jotta voidaan varmistaa, ettei INR-arvo muutu merkittävästi. Kun vakaa INR-arvo on dokumentoitu, sitä voidaan seurata kyseisiä oraalisia antikoagulantteja saaville potilaille tavallisesti suositelluin aikavälein. Jos Cholib-annosta muutetaan tai hoito keskeytetään, sama toimenpide on toistettava. Cholib-hoidon yhteydessä ei ole esiintynyt verenvuotoa potilailla, jotka eivät käytä antikoagulantteja.

Glitatsonit
Joitakin peruuntuvia paradoksikaalisia HDL-kolesterolin vähenemisen tapauksia on raportoitu potilaan saatua samanaikaisesti fenofibraattia ja glitatsonia. Siksi on suositeltavaa seurata HDL-kolesteroliarvoa, jos Cholib-valmistetta annetaan samanaikaisesti glitatsonin kanssa, ja lopettaa jompikumpi hoito, jos HDL-arvo laskee liian alas.

Rifampisiini
Koska rifampisiini on vahva CYP 3A4:n indusoija, joka häiritsee simvastatiinin metaboliaa, pitkäkestoista rifampisiinihoitoa saavilla potilailla (esim. tuberkuloosin hoito) voi ilmetä simvastatiinin tehon heikkenemistä. Normaaleilla vapaaehtoisilla simvastatiinihapon plasma-altistus pieneni 93 % potilaan saadessa samanaikaisesti rifampisiinia.

<u>Vaikutukset muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan</u>
Fenofibraatti ja simvastatiini eivät ole CYP 3A4:n estäjiä tai indusoijia. Siksi Cholib-valmisteen ei odoteta vaikuttavan CYP 3A4:n kautta metaboloituvien aineiden plasmapitoisuuksiin.

Fenofibraatti ja simvastatiini eivät ole CYP 2D6:n, CYP 2E1:n tai CYP 1A2:n estäjiä. Fenofibraatti on heikko tai keskivahva CYP 2C9:n estäjä tai heikko CYP 2C19:n ja CYP 2A6:n estäjä.

Potilaita, jotka saavat samanaikaisesti Cholib-valmistetta ja CYP 2C19:n, CYP 2A6:n tai erityisesti CYP 2C9:n kautta metaboloituvia lääkkeitä, joilla on kapea terapeuttinen indeksi, on seurattava tarkasti ja on suositeltavaa tarvittaessa muuttaa näiden lääkkeiden annosta.

<u>Simvastatiinin ja fenofibraatin yhteisvaikutus</u>
Toistuvan fenofibraattiannoksen vaikutusta yhden tai usean simvastatiiniannoksen farmakokinetiikkaan on tutkittu kahdessa pienessä tutkimuksessa (n = 12) sekä yhdessä suuremmassa (n = 85), joihin osallistui terveitä tutkimushenkilöitä.

Yhdessä tutkimuksessa simvastatiinihapon (SVA), simvastatiinin merkittävän aktiivisen metaboliitin, AUC-arvo pieneni 42 % (90 %:n CI 30–42 %), kun yksi 40 mg:n simvastatiiniannos yhdistettiin toistuvaan 160 mg:n fenofibraattiannokseen. Toisessa tutkimuksessa [Bergman et al, 2004] toistuva 80 mg:n simvastatiiniannoksen ja 160 mg:n fenofibraattiannoksen anto aiheutti SVA:n AUC-arvon laskun 36 % (90 %:n CI 30–42 %). Suuremmassa tutkimuksessa havaittiin SVA:n AUC-arvon lasku 21 % (90 %:n CI 14–27 %), kun potilas otti samanaikaisesti toistuvasti 40 mg:n simvastatiiniannoksen ja 145 mg:n fenofibraattiannoksen iltaisin. Tämä ei eronnut merkittävästi

SVA:n 29 %:n (90 %:n CI 22–35 %) AUC-arvon laskusta, joka havaittiin, kun samanaikaisen käytön välillä kului 12 tuntia: simvastatiini 40 mg illalla ja fenofibraatti 145 mg aamulla.

Sitä ei tutkittu, oliko fenofibraatilla vaikutus simvastatiinin muihin aktiivisiin metaboliitteihin.

Tarkkaa yhteisvaikutusmekanismia ei tunneta. Saatavilla olevien kliinisten tietojen perusteella vaikutusta LDL-kolesterolin vähenemiseen ei katsottu merkittävästi erilaiseksi simvastatiinin monoterapian osalta, kun LDL-kolesterolipitoisuus on kontrolloitu hoidon aloitushetkellä.

40 tai 80 mg:n simvastatiiniannoksen, joka oli suurin rekisteröity annos, toistuva käyttö ei vaikuttanut fenofibriinihapon plasmapitoisuuksiin vakaassa tilassa.

Yhteisvaikutuksia aiheuttavien aineiden määräyssuositukset on esitetty yhteenvetona seuraavassa taulukossa (ks. myös kohdat 4.2 ja 4.3).

Yhteisvaikutuksia aiheuttavat aineet	Määräyssuositukset
Vahvat CYP 3A4:n estäjät: Itrakonatsoli Ketokonatsoli Flukonatsoli Posakonatsoli Erytromysiini Klaritromysiini Telitromysiini HIV-proteaasin estäjät (esim. nelfinaviiri) Nefatsodoni Kobisistaatti	Vasta-aiheisia Cholib-valmisteen kanssa
Danatsoli Siklosporiini	Vasta-aiheisia Cholib-valmisteen kanssa
Gemfibrotsiili, muut statiinit ja fibraatit	Vasta-aiheisia Cholib-valmisteen kanssa
Amiodaroni Verapamiili Diltiatseemi Amlodipiini	Yhden Cholib 145 mg/20 mg -tabletin annosta vuorokaudessa ei saa ylittää, ellei kliininen hyöty ole riskiä suurempi
Elbasviiri Gratsopreviiri	Yhden Cholib 145 mg/20 mg -tabletin annosta vuorokaudessa ei saa ylittää
Glekapreviiri Pibrentasviiri	Vasta-aiheisia Cholib-valmisteen kanssa
Niasiini (nikotiinihappo) ≥1 g/vrk	Vältettävä käyttöä Cholib-valmisteen kanssa samanaikaisesti, ellei kliininen hyöty ole riskiä suurempi Potilaita on seurattava lihaskivun, aristuksen tai heikotuksen merkkien ja oireiden varalta
Fusidiinihappo	Potilaita on seurattava huolellisesti; Cholib-hoidon väliaikaista keskeyttämistä voidaan harkita
Greippimehu	Vältettävä käyttöä Cholib-hoidon aikana
K-vitamiinin antagonistit	Näiden oraalisten antikoagulanttien annos on muutettava INR-arvon seurannan mukaan
Glitatsonit	HDL-kolesterolin arvoa on seurattava ja jompikumpi hoito (glitatsoni tai Cholib) lopetettava, jos HDL-kolesterolin arvo on liian alhainen

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Cholib
Koska simvastatiini on vasta-aiheista raskauden aikana, (ks. jäljempänä), myös Cholib on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Fenofibraatti
Ei ole olemassa riittäviä tietoja fenofibraatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu alkiotoksisia vaikutuksia emoille toksisuutta aiheuttavilla annoksilla (ks. kappale 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Sen vuoksi fenofibraattia saa käyttää raskauden aikana vain huolellisen hyöty-/riskiarvion jälkeen.

Simvastatiini
Simvastatiini on vasta-aiheista raskauden aikana. Turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole osoitettu. Äidin hoito simvastatiinilla voi alentaa sikiön mevalonaattitasoja. Mevalonaatti on kolesterolin biosynteesin edeltäjä. Näistä syistä simvastatiinia ei saa käyttää naisille, jotka ovat raskaina, yrittävät tulla raskaaksi tai epäilevät olevansa raskaana. Simvastatiinihoito on keskeytettävä raskauden ajaksi tai kunnes on määritetty, että nainen ei ole raskaana.

Imetys
Ei tiedetä, erittyvätkö fenofibraatti, simvastatiini ja/tai niiden metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Siksi Cholib-valmisteen käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys
Peruuntuvia vaikutuksia hedelmällisyyteen on havaittu eläimillä (ks. kappale 5.3).
Kliinisiä tietoja Cholib-valmisteen käytön vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Fenofibraatilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Pyörrytystä on ilmoitettu harvoin simvastatiinin myyntiin tulon jälkeisessä kokemuksessa. Tämä haittavaikutus on otettava huomioon ajettaessa ajoneuvoilla tai käytettäessä koneita Cholib-hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista
Useimmin ilmoitetut haittavaikutukset Cholib-hoidon aikana ovat veren kreatiniiniarvon nousu, ylähengitystieinfektio, suurentunut verihiutalemäärä, gastroenteriitti ja alaniiniaminotransferaasiarvon nousu.

Haittavaikutustaulukko
Neljän kaksoissokkoutetun, 24 viikkoa kestäneen kliinisen tutkimuksen aikana 1 237 potilasta sai yhdistelmähoitona fenofibraattia ja simvastatiinia. Näiden neljän tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä keskeyttämisaste hoidon aikana ilmaantuvien haittavaikutusten takia oli 5,0 % (51 tutkittavaa 1012:sta) 12 viikon fenofibraatti- ja simvastatiinihoidon (145 mg/20 mg vuorokaudessa) ja 1,8 % (4 tutkittavaa 225:stä) 12 viikon fenofibraatti- ja simvastatiinihoidon (145 mg/40 mg vuorokaudessa) jälkeen.

Hoidon aikana ilmaantuvat haittavaikutukset, joita ilmoitettiin esiintyvän samanaikaisesti fenofibraattia ja simvastatiinia saavilla potilailla, on lueteltu alla elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan.

Cholib-valmisteen haittavaikutukset ovat samanlaisia kuin sen kahdesta vaikuttavasta aineesta, fenofibraatista ja simvastatiinista, tiedossa olevat.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen (≥1/10), yleinen (≥1/100, <1/10), melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100), harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000), hyvin harvinainen (<1/10 000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset, joita havaittiin annettaessa potilaille samanaikaisesti fenofibraattia ja simvastatiinia (Cholib)

Elinjärjestelmä	**Haittavaikutukset**	**Yleisyys**
Infektiot	Ylähengitystieinfektio, gastroenteriitti	yleinen
Veri ja imukudos	Verihiutalemäärän nousu	yleinen
Maksa ja sappi	Kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo	yleinen
Ihon ja ihonalainen kudos	Ihotulehdus ja ekseema	melko harvinainen
Tutkimukset	Veren kreatiniiniarvon nousu (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	hyvin yleinen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus
Veren kreatiniiniarvon nousu: 10 %:lla potilaista kreatiniiniarvo nousi lähtötilanteesta yli 30 mikromol/l, kun he saivat fenofibraatti- ja simvastatiiniyhdistelmähoitoa, verrattuna 4,4 %:iin potilaista, jotka saivat statiineja yksilääkehoitona. 0,3 %:lla potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitoa, oli kliinisesti merkittävä kreatiniiniarvon nousu >200 mikromol/l.

Lisätietoa kiinteän annosyhdistelmän yksittäisistä vaikuttavista aineista
Simvastatiinia tai fenofibraattia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöön liittyvät lisähaittavaikutukset, joita havaittiin kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiin tulon jälkeisessä kokemuksessa ja joita voi mahdollisesti esiintyä Cholib-valmisteen yhteydessä, on lueteltu alla. Esiintymistiheysluokat perustuvat EU:ssa saatavilla olevien simvastatiinin ja fenofibraatin valmisteyhteenvetojen tietoihin.

Elinjärjestelmä	**Haittavaikutukset (fenofibraatti)**	**Haittavaikutukset (simvastatiini)**	**Yleisyys**
Veri ja imukudos	Hemoglobiiniarvon lasku Valkosolumäärän lasku		harvinainen
		Anemia	harvinainen
Immuunijärjestelmän häiriöt	Yliherkkyys		harvinainen
		Anafylaksi	hyvin harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Diabetes mellitus****	tuntematon
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus	hyvin harvinainen
		Unihäiriöt, mukaan lukien painajaiset, masennus	tuntematon
Hermosto	Päänsärky		melko harvinainen
		Parestesia, pyörrytys, perifeerinen neuropatia	harvinainen
		Muistin heikkeneminen/muistamattomuus	harvinainen
		Myasthenia gravis	tuntematon
Silmät		Hämärtynyt näkö, näön heikkeneminen	harvinainen
		Silmämyastenia	tuntematon

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset (fenofibraatti)	Haittavaikutukset (simvastatiini)	Yleisyys
Verisuonisto	Tromboembolia (keuhkoembolia, syvä laskimotromboosi)*		melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Interstitiaalinen keuhkosairaus	tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Ruoansulatuskanavan merkit ja oireet (kuten vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja ilmavaivat)		yleinen
	Haimatulehdus*		melko harvinainen
		Ummetus, ylävatsavaivat	harvinainen
Maksa ja sappi	Transaminaasiarvon nousu		yleinen
	Sappikivitauti		melko harvinainen
	Sappikivitaudin komplikaatiot (esim. kolekystiitti, kolangiitti, sappikoliikki jne.)		tuntematon
		Gammaglutamyylitransferaasiarvon nousu	harvinainen
		Hepatiitti/keltaisuus Maksan vajaatoiminta	hyvin harvinainen
Iho ja ihon alainen kudos	Vaikeita ihoreaktioita (kuten erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi jne.)		tuntematon
	Ihon yliherkistyminen (esim. ihottuma, kutina, nokkosihottuma)		melko harvinainen
	Hiustenlähtö		harvinainen
	Valoherkkyysreaktiot		harvinainen
		Yliherkkyysoireyhtymä***	harvinainen
		Likenoidit lääkeaineihottumat	hyvin harvinainen

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset (fenofibraatti)	Haittavaikutukset (simvastatiini)	Yleisyys
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassairaudet (esim. myalgia, myosiitti, lihasspasmit ja heikkous)		melko harvinainen
	Rabdomyolyysi, johon saattaa liittyä munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)		harvinainen
		Myopatia** Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (ks. kohta 4.4) Tendinopatia	harvinainen tuntematon
		Lihasrepeämä	hyvin harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Seksuaalitoimintojen häiriöt		melko harvinainen
		Erektiohäiriöt	tuntematon
		Gynekomastia	hyvin harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Heikkous	harvinainen
Tutkimukset	Veren homokysteiiniarvon nousu (ks. kohta 4.4)*****		hyvin yleinen
	Suurentunut veren ureapitoisuus		harvinainen
		Veren alkalifosfataasiarvon nousu	harvinainen
		Veren kreatiinifosfokinaasiarvon nousu	harvinainen
		Glykosyloituneen hemoglobiinin määrän kasvu	tuntematon
		Kohonnut veren glukoosipitoisuus	tuntematon

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Haimatulehdus
* FIELD-tutkimuksessa, satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 9795 tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavaa potilasta, havaittiin haimatulehdustapausten tilastollisesti merkitsevä määrän kasvu fenofibraattia saavilla potilailla (0,8 %) verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (0,5 %; p = 0,031).

Tromboembolia
*FIELD-tutkimuksessa ilmoitettiin tilastollisesti merkitsevä keuhkoembolioiden esiintyvyyden nousu (0,7 % [32/4900 potilasta] lumelääkeryhmässä verrattuna 1,1 %:iin [53/4895 potilaasta] fenofibraattiryhmässä; p = 0,022) ja tilastollisesti ei-merkitsevä syvän laskimotromboosin lisääntyminen (lumelääke: 1,0 % [48/4900 potilasta] verrattuna fenofibraattiin 1,4 % [67/4895 potilaasta]; p = 0,074).

Myopatia
** Kliinisessä tutkimuksessa myopatiaa esiintyi yleisesti potilailla, jotka saivat simvastatiinia 80 mg/vrk, verrattuna potilaisiin, jotka saivat 20 mg/vrk (1,0 % vs. 0,02 %).

Yliherkkyysoireyhtymä
*** Ilmeistä yliherkkyysoireyhtymää on ilmoitettu harvoin. Siihen on liittynyt joitakin seuraavia haittavaikutuksia: angioedeema, lupusta muistuttava oireyhtymä, reumaattinen monilihaskipu, dermatomyosiitti, vaskuliitti, trombosytopenia, eosinofilia, erytrosyyttien sedimentoitumisnopeuden kasvu, artriitti ja nivelkipu, urtikaria, valoherkkyys, kuume, punoitus, hengenahdistus ja pahoinvointi.

Diabetes mellitus
**** Diabetes mellitus: Riskipotilaita (paastoglukoosi 5,6–6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m2, triglyseridiarvot koholla, hypertensio) on seurattava sekä kliinisesti että biokemiallisesti kansallisten suositusten mukaan.

Veren homokysteiiniarvon nousu
***** FIELD-tutkimuksessa keskimääräinen veren homokysteiiniarvon nousu fenofibraatilla hoidetuilla potilailla oli 6,5 µmol/l ja se peruuntui keskeytettäessä fenofibraattihoito.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Cholib
Mitään tiettyä vasta-ainetta ei tunneta. Jos yliannostusta epäillään, oireenmukaista hoitoa ja asianmukaisia tukitoimenpiteitä on annettava tarpeen mukaan.

Fenofibraatti
Vain satunnaisiin huomioihin perustuvia fenofibraattiyliannostustapauksia on ilmoitettu. Suurimmassa osassa tapauksia mitään yliannostusoireita ei ilmoitettu. Fenofibraattia ei voida eliminoida hemodialyysillä.

Simvastatiini
Muutamia simvastatiinin yliannostustapauksia on ilmoitettu; otettu enimmäisannos oli 3,6 g. Kaikki potilaat toipuivat ilman jälkivaikutuksia. Yliannostustapauksissa ei ole erityistä hoitoa. Yliannostuksiin on annettava oireenmukaista hoitoa ja ryhdyttävä tukitoimenpiteisiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lipidejä muokkaavat aineet, HMG CoA -reduktaasin estäjät yhdistettynä muihin lipidejä muokkaaviin aineisiin, ATC-koodi: C10BA04

Vaikutusmekanismi

Fenofibraatti
Fenofibraatti on fibriinihapon johdannainen, jonka lipidejä vähentävät vaikutukset ihmisessä aiheutuvat PPARα:n (Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alpha) aktivoitumisesta.

PPARα:n aktivoitumisen kautta fenofibraatti aktivoi lipoproteiinilipaasia ja vähentää apoproteiini CIII:n tuotantoa. PPARα:n aktivaatio tehostaa myös apoproteiinien AI ja AII synteesiä.

Simvastatiini
Inaktiivisessa laktonimuodossa oleva simvastatiini hydrolysoituu maksassa vastaavaksi aktiiviseksi beetahydroksihapoksi, joka on voimakas HMG-CoA-reduktaasin (3-hydroksi-3-metyyliglutaryyli-koentsyymi A -reduktaasin) estäjä. Tämä entsyymi katalysoi varhaista, kokonaisreaktion nopeutta rajoittavaa vaihetta kolesterolin synteesissä, HMG-CoA:n muuttumista mevalonaatiksi.

Cholib:
Cholib sisältää fenofibraattia ja simvastatiinia, joilla on eri toimintatapa edellä esitetyn kuvauksen mukaisesti.

Farmakodynamiikka

Fenofibraatti
Lipoproteiinifraktioita tutkineissa fenofibraattitutkimuksissa esiintyi pienentyneitä LDL- ja VLDL-kolesterolipitoisuuksia (VDLD-C). HDL-kolesterolipitoisuudet suurenevat usein. LDL- ja VLDL-triglyseridien määrä pienenee. Yhteisvaikutus on pienentynyt pieni- ja hyvin pienitiheyksisten lipoproteiinien määrä verrattuna suuritiheyksisiin lipoproteiineihin.

Fenofibraatilla on myös urikosuurinen vaikutus, joka aiheuttaa n. 25 %:n virtsahappopitoisuuden laskun.

Simvastatiini
Simvastatiinin on osoitettu alentavan sekä normaalia että kohonnutta LDL-kolesterolipitoisuutta. LDL muodostuu VLDL-proteiinista ja se poistuu pääasiallisesti sitoutumalla voimakkaasti LDL-reseptoriin. Simvastatiinin oletetaan alentavan LDL-kolesterolia vähentämällä VLDL-kolesterolipitoisuutta sekä indusoimalla LDL-reseptoria, mikä johtaa LDL-kolesterolin tuotannon vähenemiseen ja poistumisen lisääntymiseen. Myös apolipoproteiini B:n pitoisuus pienenee huomattavasti simvastatiinihoidon aikana. Lisäksi simvastatiini nostaa HDL-kolesterolipitoisuutta kohtalaisesti ja laskee plasman triglyseridipitoisuutta. Näiden muutosten seurauksena TC:n suhde HDL-kolesteroliin ja LDL-kolesterolin suhde HDL-kolesteroliin pienenee.

Cholib
Simvastatiinin ja fenofibraatin erilliset vaikutukset ovat toisiaan täydentäviä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Cholib
Neljä kliinistä avaintutkimusta suoritettiin kliinisen ohjelman alaisena. Yhteensä 7 583 tutkittavaa, joilla oli sekamuotoinen dyslipidemia, sai 6 viikkoa statiinia aloituslääkkeenä. Näistä 2 474 tutkittavaa satunnaistettiin saamaan 24 viikkoa hoitoa; 1 237 tutkittavaa sai fenofibraattia ja simvastatiinia yhdistelmähoitona ja 1 230 statiinia yksilääkehoitona, molemmat annettuna iltaisin.

Käytetty statiinin tyyppi ja annos:

		Viikko 0–12		**Viikko 12–24**	
Tutkimus	Statiinin 6 viikon aloituslääke	Statiini yksilääkehoitona	Fenofibraatin/simvastatiinin yhdistelmähoito	Statiini yksilääkehoitona	Fenofibraatin/simvastatiinin yhdistelmähoito
0501	simvastatiini 20 mg	simvastatiini 40 mg	simvastatiini 20 mg	simvastatiini 40 mg	simvastatiini 40 mg
0502	simvastatiini 40 mg	simvastatiini 40 mg	simvastatiini 40 mg	simvastatiini 40 mg	simvastatiini 40 mg

0503	atorvastatiin i 10 mg	atorvastatiin i 10 mg	simvastatiini 20 mg	atorvastatiin i 20 mg	simvastatiini 40 mg
0504	pravastatiini 40 mg	pravastatiini 40 mg	simvastatiini 20 mg	pravastatiini 40 mg	simvastatiini 40 mg

Cholib 145/40
Tutkimuksessa 0502 arvioitiin vakaan annoksen fenofibraatti-simvastatiiniyhdistelmä ja statiini-vertailuvalmiste 24 viikon kaksoissokkojaksolla. Ensisijainen tehokriteeri oli 145 mg:n fenofibraattiannoksen ja 40 mg:n simvastatiiniannoksen yhdistelmän ylivertaisuus verrattuna 40 mg:n simvastatiiniannokseen TG:n ja LDL-kolesterolin vähenemisen ja HDL-kolesterolin lisääntymisen osalta 12. viikolla.

Viikoilla 12 ja 24 145 mg:n fenofibraattiannoksen ja 40 mg:n simvastatiiniannoksen (F145/S40) yhdistelmä osoittautui ylivertaiseksi verrattuna 40 mg:n simvastatiiniannokseen (S40) TG:n vähenemisen ja HDL-kolesterolin lisääntymisen osalta.
F145/S40-yhdistelmä oli ylivertainen S40:een verrattuna LDL-kolesterolin vähenemisen osalta vain 24. hoitoviikolla merkityksettömästä ylimääräisestä 1,2 %:n LDL-kolesterolin vähenemisestä 12. hoitoviikolla verrattuna tilastollisesti merkitsevään 7,2 %:n vähenemään 24. hoitoviikolla.

TG:n, LDL-kolesterolin ja HDL-kolesterolin prosenttimääräinen muutos 12. ja 24. viikolla lähtötilanteesta Täysi analyysi tutkimushenkilöotoksesta				
Lipidiparametri (mmol/l)	**Feno 145+Simva 40 (N = 221)**	**Simva 40 (N = 219)**	**Hoidon vertailu***	**P-arvo**
12 viikon jälkeen	**Keskimääräinen prosentuaalinen muutos (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
24 viikon jälkeen	**Keskimääräinen prosentuaalinen mutos (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

*Hoitovertailu koostuu Feno 145 + Simva 40:n ja Simva 40:n LS-keskiarvojen välisestä erosta sekä vastaavasta 95 %:n luottamusvälistä

Merkittävien biologisten parametrien tulokset 24. viikolla on esitetty seuraavassa taulukossa. F145/S40 oli tilastollisesti merkitsevästi ylivertainen kaikissa parametreissa lukuun ottamatta ApoA1-arvon nousua.

ANCOVA (kovarianssianalyysi) TC:n, ei-HDL-kolesterolin, ApoAI:n, ApoB:n, ApoB:n/ApoAI:n ja fibrinogeenin prosenttimääräisistä muutoksista lähtötilanteesta viikolle 24 – täysi analyysi tutkimushenkilöotoksesta					
Parametri	**Hoitoryhmä**	**N**	**Keskiarvot (SD)**	**Hoidon vertailu***	**P-arvo**
TC (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-4,95 (18,59) 1,69 (20,45)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
Non-HDL-C (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-7,62 (23,94) 2,52 (26,42)	-10,33 (-14,94; -5,72)	<0,001
Apo AI (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	5,79 (15,96) 4,02 (13,37)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084
Apo B (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-2,95 (21,88) 6,04 (26,29)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
Apo B/Apo AI	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
Fibrinogen* (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

*Hoitovertailu koostuu Feno 145 + Simva 40:n ja Simva 40:n LS-keskiarvojen välisestä erosta sekä vastaavasta 95 %:n luottamusvälistä. LS (pienimmän neliösumman keskiarvo) SD (keskihajonta)

Cholib 145/20

Tutkimuksessa 0501 arvioitiin kahta eri fenofibraatti-simvastatiiniannoksen yhdistelmää verrattuna 40 mg:n simvastatiiniannokseen 24 viikon kaksoissokkoutetulla jaksolla. Ensisijainen tehokriteeri oli 145 mg:n fenofibraattiannoksen ja 20 mg:n simvastatiiniannoksen yhdistelmän ylivertaisuus verrattuna 40 mg:n TG-laskuun ja HDL-kolesteroliarvon nousuun sekä LDL-kolesterolin laskun ei-huonommuus 12. viikolla.

Keskimääräinen muutos prosentteina 12. viikolla lähtötilanteesta Täysi analyysi tutkimushenkilöotoksesta				
Parametri	**Feno 145 + Simva 20 (N = 493) Keskiarvo (SD)**	**Simva 40 (N = 505) Keskiarvo (SD)**	**Hoidon vertailu***	**P-arvo**
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
Non-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
Fibrinogen (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

*Hoidon vertailu: Feno 145 + Simva 20/40:n ja Simva 40:n LS-keskiarvojen välinen ero sekä vastaava 95 %:n luottamusväli

Ensimmäisten 12 viikon hoidon jälkeen 145 mg:n fenofibraattiannoksen ja 20 mg:n simvastatiiniannoksen yhdistelmä osoittautui ylivertaiseksi verrattuna 40 mg:n simvastatiiniannokseen TG:n vähenemisen ja HDL-kolesterolin lisääntymisen osalta, mutta se ei täyttänyt ei-ylivertaisuuden kriteereitä LDL-kolesterolin osalta. 145 mg:n fenofibraattiannoksen ja 20 mg:n simvastatiiniannoksen yhdistäminen oli tilastollisesti merkitsevästi ylivertainen ApoA1:n lisääntymisen sekä fibrinogeenin vähentymisen osalta verrattuna 40 mg:n simvastatiiniannokseen.

Tukitutkimus
Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) -rasva-ainetutkimus oli satunnaistettu lumekontrolloitu tutkimus, jossa oli mukana 5 518 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, jotka saivat simvastatiinin lisäksi fenofibraattihoitoa. Fenofibraatin ja simvastatiinin yhdistelmähoidolla ei todettu olevan mitään merkitsevää eroa simvastatiinin yksilääkehoitoon verrattuna. Ensisijainen päätetapahtuma oli ei-fataalien sydäninfarktien ja aivohalvausten sekä kardiovaskulaarikuolleisuuden yhdistelmä (riskisuhde 0,92; 95 %:n luottamusväli 0,79–1,08; p = 0,32; absoluuttisen riskin väheneminen 0,74 %). Dyslipidemiapotilaiden ennalta määritetty alaryhmä koostui potilaista, joilla lähtötilanteessa HDL-kolesterolipitoisuus oli alimmassa tertiilissä (≤34 mg/dl tai 0,88 mmol/l) ja triglyseridipitoisuus ylimmässä tertiilissä (≥204 mg/dl tai 2,3 mmol/l). Tässä ryhmässä fenofibraatin ja simvastatiinin yhdistelmähoito osoitti simvastatiinin yksilääkehoidoon verrattuna 31 %:n suhteellisen pienenemisen ensisijaisessa yhdistetyssä päätetapahtumassa (riskisuhde 0,69; 95 %:n luottamusväli 0,49–0,97; p = 0,03; absoluuttisen riskin väheneminen: 4,95 %). Toisessa ennalta määritetyssä alaryhmäanalyysissä havaittiin tilastollisesti merkitsevä sukupuolen vaikutus hoidosta saatavaan hyötyyn (p = 0,01), mikä osoitti mahdollista yhdistelmähoidosta saatua hyötyä miehillä (p = 0,037) mutta mahdollisesti suurempaa ensisijaisen päätetapahtuman riskiä naisilla, jotka saivat yhdistelmähoitoa simvastatiinin yksilääkehoidon sijasta (p = 0,069). Tätä ei havaittu yllä mainitussa dyslipidemiaa sairastavien potilaiden alaryhmässä, mutta ei myöskään havaittu mitään selviä todisteita siitä, että dyslipidemiaa sairastavat, fenofibraatin ja simvastatiinin yhdistelmähoitoa saavat naiset hyötyisivät tästä, eikä mahdollista haitallista vaikutusta tässä alaryhmässä voitu sulkea pois.

Pediatriset potilaat
Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Cholib-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa yhdistetyn dyslipidemian käyttöaiheessa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Aktiivisten metaboliittien, fenofibriinihapon ja simvastatiinihapon, geometristen keskiarvojen suhteet ja 90 %:n CI:t AUC-, AUC(0–t)- ja C_{max}-arvon vertailua varten olivat kaikki 80–125 %:n bioekvivalenssivälin sisällä kiinteän annosyhdistelmän, Cholib 145 mg:n/20 mg:n tabletin, antamisen jälkeen sekä kliinisessä ohjelmassa annetun erillisen 145 mg:n fenofibraattitabletin ja 20 mg:n simvastatiinitabletin antamisen jälkeen.

Kiinteän annosyhdistelmän Cholib 145 mg:n/20 mg:n tabletin aiheuttamat inaktiivisen simvastatiiniemoyhdisteen plasman enimmäispitoisuudet (C_{max}) geometrisen keskiarvon mukaan olivat 2,7 ng/ml ja kliinisessä ohjelmassa käytettyjen erillisten 145 mg:n fenofibraattitabletin ja 20 mg:n simvastatiinitabletin 3,9 ng/ml.

Simvastatiinin plasma-altistuksen (AUC ja AUC(t–0)) vertailun geometristen keskiarvojen suhteet ja 90 %:n CI:t kiinteän annosyhdistelmän Cholib 145 mg:n/20 mg:n tabletin sekä kliinisessä ohjelmassa käytettyjen erillisten 145 mg:n fenofibraattitabletin ja 20 mg:n simvastatiinitabletin antamisen jälkeen olivat 80–125 %:n bioekvivalenssivälin sisällä.

Imeytyminen
Plasman fenofibraatin enimmäispitoisuudet (C_{max}) saavutettiin 2–4 tuntia oraalisen annon jälkeen. Plasmapitoisuudet ovat vakaita tietyn yksilön jatkuvan hoidon aikana.

Fenofibraatti on vesiliukoinen ja se on otettava ruoan kanssa imeytymisen helpottamiseksi. Mikronisoidun fenofibraatin ja NanoCrystal®-tekniikan käyttäminen 145 mg:n fenofibraattitabletin muodostuksessa tehostaa lääkeaineen imeytymistä.

Toisin kuin aiemmissa fenofibraattivalmisteissa, plasman enimmäispitoisuus ja tämän valmisteen yleinen altistus ei ole riippuvainen ruoasta.

Ruokavaikutustutkimus, jossa annettiin näitä 145 mg:n fenofibraattitabletteja terveille nais- ja miestutkittaville paasto-olosuhteissa ja rasvaisen aterian yhteydessä, osoitti, että ruoka ei vaikuta fenofibriinihappoaltistukseen (AUC ja C_{max}).

Siten Cholib voidaan ottaa aterioista huolimatta.

Kineettiset tutkimukset yhden annoksen ja jatkuvan hoidon jälkeen ovat osoittaneet, että lääke ei kerry elimistöön.

Simvastatiini on inaktiivinen laktoni, joka elimistössä suurelta osin hydrolysoituu vastaavaksi beetahydroksihapoksi, joka on voimakas HMG-CoA-reduktaasin estäjä. Hydrolyysi tapahtuu pääasiallisesti maksassa. Ihmisen plasmassa hydrolyysi tapahtuu hyvin hitaasti.

Simvastatiini imeytyy hyvin ja huomattava osa imeytyneestä annoksesta poistuu verestä maksassa jo ennen systeemistä verenkiertoa. Poistuminen riippuu maksan verenvirtauksesta. Aktiivinen muoto vaikuttaa ensisijaisesti maksassa. Suun kautta annetusta simvastatiiniannoksesta systeemiseen verenkiertoon päätyvän beetahydroksihapon määrä oli alle 5 % annoksesta. Aktiivisten inhibiittoreiden huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1–2 tunnissa simvastatiinin antamisen jälkeen. Samanaikainen ruoan nauttiminen ei vaikuta imeytymiseen.

Yhden simvastatiiniannoksen tai toistuvaisannosten farmakokineettiset tutkimukset osoittivat, ettei simvastatiini kumuloidu annettaessa sitä toistuvasti.

Jakautuminen
Fenofibriinihappo sitoutuu voimakkaasti plasman albumiiniin (yli 99 %).
Simvastatiini ja sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat proteiineihin yli 95-prosenttisesti.

Biotransformaatio ja eliminaatio
Esteraasit hydrolysoivat suun kautta annetun fenofibraatin nopeasti sen aktiiviseksi metaboliitiksi fenofibriinihapoksi. Plasmassa ei todeta muuttumatonta fenofibraattia. Fenofibraatti ei ole CYP 3A4:n substraatti. Maksan mikrosomeissa ei metaboliaa tapahdu.

Lääke erittyy lähinnä virtsaan. Lääkeaine poistuu elimistöstä kuudessa päivässä. Fenofibraatti erittyy pääasiassa fenofibriinihappona ja sen glukuronidikonjugaattina. Iäkkäiden potilaiden elimistössä fenofibraatin puhdistuma on sama kuin nuorten potilaiden elimistössä.

Kineettiset tutkimukset, joissa tutkittiin kerta-annosta ja jatkuvaa hoitoa, osoittivat, että lääkeaine ei kerry. Fenofibraattihappo ei poistu hemodialyysissä.

Keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa: fenofibraattihapon puoliintumisaika plasmassa on noin 20 tuntia.

Simvastatiini on CYP 3A4:n ja effluksitransportteri BCRP:n substraatti. Simvastatiini kuljetetaan aktiivisesti hepatosyytteihin kuljettajaproteiini OATP1B1:n toimesta. Ihmisen plasmassa esiintyvät simvastatiinin päämetaboliitit ovat beetahydroksihappo ja neljä muuta aktiivista metaboliittia. Kun radioaktiivista simvastatiinia annettiin suun kautta ihmiselle, 13 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja 60 % ulosteisiin 96 tunnin kuluessa. Ulosteiden radioaktiivisuus koostui sekä imeytyneestä sapen mukana erittyneestä muuttumattomasta lääkkeestä ja metaboliiteista että imeytymättömästä lääkkeestä. Kun beetahydroksihappometaboliittia annetaan injektiona laskimoon, sen puoliintumisaika

on keskimäärin 1,9 tuntia. Laskimoon annetusta annoksesta erittyi inhibiittoreina virtsaan keskimäärin vain 0,3 %.

Toistuvan fenofibraattiannoksen vaikutusta yhden tai usean simvastatiiniannoksen farmakokinetiikkaan on tutkittu kahdessa pienessä tutkimuksessa (n = 12) sekä yhdessä suuremmassa (n = 85), joihin osallistui terveitä tutkimushenkilöitä.

Yhdessä tutkimuksessa simvastatiinihapon (SVA), simvastatiinin merkittävän aktiivisen metaboliitin, AUC-arvo pieneni 42 % (90 %:n CI 30–42 %), kun yksi 40 mg:n simvastatiiniannos yhdistettiin toistuvaan 160 mg:n fenofibraattiannokseen. Toisessa tutkimuksessa [Bergman et al, 2004] toistuva 80 mg:n simvastatiiniannoksen ja 160 mg:n fenofibraattiannoksen anto aiheutti SVA:n AUC-arvon laskun 36 % (90 %:n CI 30–42 %). Suuremmassa tutkimuksessa havaittiin SVA:n AUC-arvon lasku 21 % (90 %:n CI 14–27 %), kun potilas otti samanaikaisesti toistuvasti 40 mg:n simvastatiiniannoksen ja 145 mg:n fenofibraattiannoksen iltaisin. Tämä ei eronnut merkittävästi SVA:n 29 %:n (90 %:n CI 22–35 %) AUC-arvon laskusta, joka havaittiin, kun samanaikaisen käytön välillä kului 12 tuntia: simvastatiini 40 mg illalla ja fenofibraatti 145 mg aamulla.

Sitä ei tutkittu, oliko fenofibraatilla vaikutus simvastatiinin muihin aktiivisiin metaboliitteihin.

Tarkkaa yhteisvaikutusmekanismia ei tunneta. Saatavilla olevien kliinisten tietojen perusteella vaikutusta LDL-kolesterolin vähenemiseen ei katsottu merkittävästi erilaiseksi simvastatiinin yksilääkehoidon osalta, kun LDL-kolesterolipitoisuus on kontrolloitu hoidon aloitushetkellä.

40 tai 80 mg:n simvastatiiniannoksen, joka oli suurin rekisteröity annos, toistuva käyttö ei vaikuttanut fenofibriinihapon plasmapitoisuuksiin vakaassa tilassa.

Erityisryhmät
SLCO1B1-geenin c.521T>C-alleelin kantajilla on heikompi OATP1B1-aktiivisuus. Pääasiallisen aktiivisen metaboliitin, simvastatiinihapon, keskimääräinen altistus (AUC) on 120 % heterotsygooteilla (CT) C-alleelin kantajilla ja 221 % homotsygooteilla (CC) kantajilla suhteessa potilaisiin, jotka kantavat yleisintä genotyyppiä (TT). C-alleelin esiintyvyys eurooppalaisessa väestössä on 18 %. Potilailla, joilla on SLCO1B1-geenin polymorfia, on riski lisääntyneelle simvastatiinin altistukselle. Tämä saattaa johtaa suurentuneeseen rabdomyolyysin riskiin (katso kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Cholib-valmisteen kiinteää annosyhdistelmää ei ole tutkittu prekliinisissä tutkimuksissa.

Fenofibraatti
Akuutin toksisuuden tutkimukset eivät ole tuottaneet oleellista tietoa fenofibraatin spesifisestä toksisuudesta.

Kolmen kuukauden prekliinisessä fenofibriinihapon, fenofibraatin aktiivisen metaboliitin, rottalajien tutkimuksessa havaittiin luustolihastoksisuutta (erityisesti tyypin I hitaasti oksidoituvien myofibrojen osalta) ja sydämen heikkenemistä, anemiaa ja painon laskua altistustasoilla ≥50 kertaa ihmisen luustotoksisuusaltistuksella ja >15 kertaa kardiomyotoksisuusaltistuksella.

Peruuntuvia vatsahaavoja ja eroosioita ruoansulatuskanavassa esiintyi koirilla, jotka saivat 3 kuukautta noin 7-kertaisen kliinisen AUC-arvon mukaisen annoksen.

Fenofibraatin mutageenisuustutkimukset ovat olleet negatiivisia.

Rotilla ja hiirillä on esiintynyt suurten annosten käytön yhteydessä maksatuumoreita, jotka aiheutuvat peroksisomien proliferaatiosta. Nämä muutokset ovat spesifisiä pienille jyrsijöille eikä niitä ole todettu muilla eläinlajeilla. Tällä ei ole merkitystä ihmisen fenofibraattihoidossa.

Hiirillä, rotilla ja kaneilla tehdyissä kokeissa ei ole ilmennyt teratogeenisiä vaikutuksia. Embryotoksisia vaikutuksia ilmeni maternaaliseen toksisuuden annostasoilla. Raskauden kesto piteni, ja synnytysvaikeuksia ilmeni suurten annosten jälkeen.

Fertiliteettivaikutuksia ei havaittu fenofibraattia koskevissa prekliinisissä reproduktiivisen toksisuuden tutkimuksissa. Peruuntuvaa hypospermiaa ja kivesten vakuolisaatiota ja munasarjojen epäkypsyyttä kuitenkin havaittiin toistuvien annosten toksisuustutkimuksessa, jossa nuorille koirille annettiin fenofibriinihappoa.

Simvastatiini
Farmakodynamiikkaa, toistuvan altistuksen toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten eläimillä tehtyjen tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään muuhun vaaraan ihmisille kuin mitä voidaan olettaa farmakologisen vaikutusmekanismin perusteella. Rotille ja kaniineille suurimmat siedetyt annokset simvastatiinia eivät aiheuttaneet sikiön epämuodostumia eivätkä vaikuttaneet hedelmällisyyteen, lisääntymiseen tai vastasyntyneiden kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Butyylihydroksianisoli (E320)
Laktoosimonohydraatti
Natriumlauryylisulfaatti
Tärkkelys, esigelatinoitu (maissi)
Dokusaattinatrium
Sakkaroosi
Sitruunahappomonohydraatti (E330)
Hypromelloosi (E464)
Krospovidoni (E1202)
Magnesiumstearaatti (E572)
Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa (sisältää mikrokiteistä selluloosaa, ja vedetöntä kolloidista piidioksidia)
Askorbiinihappo (E300)

Kalvopäällyste:

Poly(vinyylialkoholi), osittain hydrolysoitu (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Talkki (E553b)
Lesitiini (saatu soijapavusta [E322])
Ksantaamikumi (E415)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Paraoranssi (E110)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Al/Al-läpipainopakkaukset
Pakkauskoot: 10, 30 ja 90 kalvopäällysteistä tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26 elokuu 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16 toukokuu 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
http://www.ema.europa.eu/.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cholib 145 mg/40 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 145 mg fenofibraattia ja 40 mg simvastatiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 194,7 mg laktoosia (monohydraattina), 145 mg sakkaroosia ja 0,8 mg lesitiiniä (saatu soijapavusta [E322]).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Soikea, kaksoiskupera tiilenpunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on viistetyt reunat sekä kaiverrus 145/40 toisella puolella. Tabletin halkaisijan mitat ovat suunnilleen 19,3 x 9,3 mm ja paino noin 840 mg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cholib on tarkoitettu ruokavalion ja liikunnan lisäksi suuren kardiovaskulaarisen riskin aikuispotilaille, joilla on sekamuotoinen dyslipidemia. Valmiste pienentää triglyseridipitoisuutta ja suurentaa HDL-kolesterolipitoisuutta, kun LDL-kolesterolipitoisuus saadaan riittävästi hallintaan vastaavalla simvastatiinin annoksella.

4.2 Annostus ja antotapa

Hyperlipidemian toissijaiset syyt, kuten kontrolloimaton tyypin 2 diabetes mellitus, hypotyroidismi, nefroottinen oireyhtymä, dysproteinemia, obstruktiivinen maksasairaus, lääkehoito (kuten oraalinen estrogeeni) ja alkoholismi on hoidettava asianmukaisesti ennen Cholib-hoidon harkitsemista. Potilaiden on noudatettava tavanomaista kolesteroli- ja triglyseridipitoisuutta pienentävää ruokavaliota, jota on jatkettava hoidon aikana.

Annostus
Suositeltava annos on yksi tabletti vuorokaudessa. Greippimehua on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Hoitovastetta on seurattava määrittämällä seerumin lipidiarvot (kokonaiskolesteroli [TC], LDL-kolesteroli [LDL-C], triglyseridit [TG]).

Iäkkäät potilaat (≥65-vuotiaat)
Annosta ei tarvitse muuttaa. Tavallista annosta suositellaan, lukuun ottamatta potilaita, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta ja arvioitu glomerulusten suodatusnopeus <60 ml/min/1,73 m^2. Näille potilaille Cholib on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat
Cholib on vasta-aiheista potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta ja joiden arvioitu glomerulusten suodatusnopeus on <60 ml/min/1,73 m^2 (ks. kohta 4.3).

Cholib-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta ja joiden arvioitu glomerulusten suodatusnopeus on 60–89 ml/min/1,73 m^2 (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintapotilaat
Cholib-valmistetta ei ole tutkittu käytettynä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, ja siten se on vasta-aiheista tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat
Cholib on vasta-aiheista lapsille ja nuorille, jotka ovat enintään 18-vuotiaita. (Ks. kohta 4.3.)

Samanaikainen hoito
Jos potilas käyttää elbasviiria tai gratsopreviiria samanaikaisesti Cholib-valmisteen kanssa, simvastatiiniannos ei saa olla yli 20 mg/vrk. (Ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Antotapa
Tabletit on otettava kokonaisina vesilasillisen kera. Tabletteja ei saa murskata tai pureskella. Ne voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman sitä (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, maapähkinälle, soijalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. myös kohta 4.4)
- Tiedetty valoallergia tai fototoksinen reaktio fibraatti- tai ketoprofeenihoidon aikana
- Aktiivinen maksasairaus tai selittämätön, pysyvä seerumin transaminaasiarvon nousu
- Tiedetty sappirakkosairaus
- Krooninen tai akuutti haimatulehdus lukuun ottamatta vaikeasta hypertriglyseridemiasta johtuvaa akuuttia haimatulehdusta
- Keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (arvioitu glomerulusten suodatusnopeus <60 ml/min/1,73 m2)
- Samanaikainen vahvojen CYP3A4-estäjien käyttö (suurentavat AUC-arvoa noin viisinkertaisesti tai enemmän) (esimerkiksi itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, HIV-proteaasin estäjät (esim. nelfinaviiri), bosepreviiri, telapreviiri, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, nefatsodoni ja kobisistaattia sisältävät lääkevalmisteet) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
- Samanaikainen gemfibrotsiilin, siklosporiinin tai danatsolin käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
- Samanaikainen glekapreviirin, pibrentasviirin, elbasviirin tai gratsopreviirin käyttö (ks. kohta 4.5)
- Pediatriset potilaat (ikä alle 18 vuotta)
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6)
- Aiempi myopatia ja/tai rabdomyolyysi statiini- ja/tai fibraattihoidon yhteydessä tai vahvistettu kreatiinifosfokinaasiarvon nousu yli viisinkertaiseksi normaalin ylärajaan (ULN) nähden aiemman statiinihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.4)
- Samanaikainen amiodaronin, verapamiilin, amlodipiinin tai diltiatseemin anto (ks. kohta 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lihakset
Luustolihastoksisuutta, mukaan lukien harvinaisia rabdomyolyysitapauksia munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä tai muutoin, on raportoitu annettaessa potilaille lipidipitoisuuksia alentavia lääkkeitä, kuten fibraatteja ja statiineja. Statiineihin ja fibraatteihin liittyvän myopatiariskin tiedetään suhteutuvan molempien annokseen ja fibraatin tyyppiin.

Kuljettajaproteiinien heikentynyt toiminta

Maksan OATP-kuljettajaproteiinien heikentynyt toiminta voi lisätä simvastatiinin systeemistä altistusta sekä suurentaa myopatian ja rabdomyolyysin riskiä. Heikentynyt toiminta voi olla seurausta lääkkeiden (esim. siklosporiini) yhteisvaikutuksesta johtuvasta inhibitiosta, tai potilaat voivat olla SLCO1B1 c.521T>C -genotyypin kantajia.

Potilailla, jotka kantavat SLCO1B1-geenin vähemmän aktiivista OATP1B1-proteiinia koodaavaa alleelia (c.521T>C), on suurentunut systeeminen altistus simvastatiinille ja suurentunut myopatian riski. Riski suuriannoksiseen (80 mg) simvastatiinihoitoon liittyvään myopatiaan on yleisesti noin 1 % (ilman geneettistä testausta). SEARCH-tutkimuksen tulosten perusteella alleelin C suhteen homotsygooteilla kantajilla (CC), joita hoidetaan 80 mg:n annoksella, on 15 %:n riski myopatiaan vuoden kuluessa, kun taas heterotsygootin C alleelin kantajilla (CT) riski on 1,5 %. Vastaava riski on 0,3 % potilailla, joilla on yleisin genotyyppi (TT) (katso kohta 5.2).

Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (IMNM)

Ilmoituksia statiinien käyttöön liittyvästä immuunivälitteisestä nekrotisoivasta myopatiasta (IMNM:stä), joka on autoimmuuniperäinen myopatia, on saatu harvoin. IMNM:n merkkejä ovat proksimaalinen lihasheikkous ja seerumin kreatiinikinaasipitoisuuden suureneminen, jotka ovat pysyviä ja jatkuvat statiinihoidon lopettamisesta huolimatta; HMG-CoA-reduktaasin vasta-aineet positiivisia; lihasbiopsiassa todettava nekrotisoiva myopatia sekä paraneminen immunosuppressiivisilla aineilla. Neuromuskulaarisia ja serologisia lisäkokeita voidaan tarvita. Hoito immuunivastetta heikentävällä lääkityksellä saattaa olla tarpeen. IMNM:n riski on arvioitava huolellisesti ennen toisen statiinin aloittamista. Jos hoito toisella statiinilla aloitetaan, potilasta on tarkkailtava IMNM:n merkkien ja oireiden varalta.

Toimenpiteet, joilla pienennetään lääkevalmisteiden yhteisvaikutusten aiheuttamaa myopatiavaaraa

Lihastoksisuuden vaara voi olla suurentunut, jos Cholib-valmistetta annetaan toisen fibraatin, statiinin, niasiinin, fusidiinihapon tai muiden tiettyjen samanaikaisten valmisteiden kanssa (ks. tarkat yhteisvaikutukset kohdasta 4.5). Lääkäreiden, jotka harkitsevat yhdistelmähoitoa Cholib-valmisteella ja lipidejä muokkaavilla annoksilla (≥1 g/vrk) niasiinia (nikotiinihappo) tai niasiinia sisältäviä lääkevalmisteita, on huolellisesti punnittava hoidon mahdolliset hyödyt ja vaarat. Potilaita on seurattava huolellisesti lihaskivun, aristuksen tai heikotuksen merkkien ja oireiden varalta erityisesti hoidon aloituskuukausien aikana tai kun jommankumman lääkevalmisteen annosta suurennetaan.

Myopatian ja rabdomyolyysin vaara suurenee merkittävästi käytettäessä samanaikaisesti simvastatiinia ja vahvoja CYP 3A4:n estäjiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Simvastatiini on effluksitransportteri BCRP:n (rintasyöpäresistenssiproteiini) substraatti. BCRP:n estäjien (esim. elbasviiri ja gratsopreviiri) samanaikainen käyttö saattaa suurentaa plasman simvastatiinipitoisuutta ja lisätä myopatiariskiä. Tästä syystä on harkittava simvastatiiniannoksen muuttamista riippuen potilaalle määrätystä annoksesta. Elbasviirin ja gratsopreviirin samanaikaista käyttöä simvastatiinin kanssa ei ole tutkittu. Niillä potilailla, jotka saavat samanaikaisesti elbasviiria tai gratsopreviiria sisältävää lääkitystä, simvastatiiniannos ei kuitenkaan saa olla yli 20 mg/vrk (ks. kohta 4.5).

Myopatian riski kasvaa, kun HMG-CoA-reduktaasin estäjän aktiivisuus plasmassa on suuri (eli kun plasman simvastatiini- ja simvastatiinihappopitoisuudet ovat kohonneet), ja tämä voi johtua osittain lääkkeiden yhteisvaikutuksesta, jolloin jokin toinen valmiste vaikuttaa haitallisesti simvastatiinin metaboliaan ja/tai kuljettajaproteiinien reitteihin (ks. kohta 4.5).

Cholib-valmistetta ei saa käyttää yhdessä fusidiinihapon kanssa. Rabdomyolyysitapauksia (mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita) on ilmoitettu, jos potilas on saanut statiinia yhdessä fusidiinihapon kanssa (ks. kohta 4.5). Jos systeeminen fusidiinihappo katsotaan potilaalle tärkeäksi,

statiinihoito on keskeytettävä fusidiinihappohoidon ajaksi. Potilasta on neuvottava hakeutumaan lääkärinhoitoon välittömästi, jos hänellä ilmenee lihasheikkoutta, kipua tai arkuutta.

Statiinihoitoa voidaan jatkaa seitsemän päivää viimeisen fusidiinihappoannoksen jälkeen. Poikkeuksellisissa olosuhteissa, joissa tarvitaan pitkää systeemistä fusidiinihappohoitoa esim. vaikeiden infektioiden hoitamiseen, Cholib-valmisteen ja fusidiinihapon samanaikaisen käytön tarvetta on harkittava tapauksittain ja tällöin potilasta on seurattava tarkasti.

Kreatiinikinaasimittaus
Kreatiinikinaasia ei ole suositeltavaa mitata raskaan liikunnan jälkeen tai jos potilaalla on jokin muu todennäköinen vaihtoehtoinen kreatiinikinaasiarvon kohoamisen syy, koska se tekee arvojen tulkinnasta vaikeaa. Jos kreatiinikinaasiarvot ovat merkittävästi koholla lähtötilanteessa (>5 x ULN), arvot on mitattava uudelleen 5–7 päivän sisällä tulosten varmistamiseksi.

Ennen hoitoa
Kaikkia hoidon aloittavia potilaita tai potilaita, joiden simvastatiiniannosta pienennetään, on neuvottava myopatiavaarasta, ja heitä on kehotettava ilmoittamaan viipymättä selittämättömästä lihaskivusta, arkuudesta tai heikotuksesta.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on rabdomyolyysille altistavia tekijöitä. Jotta voidaan määrittää lähtötilanteen viitearvo, kreatiinikinaasiarvo on mitattava ennen hoidon aloittamista seuraavissa tilanteissa:

- iäkkäät ≥65 vuotta
- naissukupuoli
- munuaisten vajaatoiminta
- kontrolloimaton hypotyroidismi
- hypoalbuminemia
- potilaan tai potilaan perheenjäsenten aiemmat perinnölliset lihassairaudet
- potilaan aiempi lihastoksisuus statiini- tai fibraattihoidon yhteydessä
- alkoholin väärinkäyttö.

Sellaisissa tilanteissa hoidon riskiä on harkittava suhteessa mahdolliseen hyötyyn, ja kliinistä seurantaa suositellaan.

Jotta voidaan määrittää lähtötilanteen viitearvo, kreatiinifosfokinaasiarvo on mitattava, ja kliininen seuranta on suositeltavaa.

Jos potilaalla on aiemmin ollut lihassairaus fibraatti- tai statiinihoidon yhteydessä, hoito saman luokan lääkkeellä on aloitettava varoen. Jos kreatiinikinaasiarvot ovat merkittävästi koholla lähtötilanteessa (>5 x ULN), hoitoa ei saa aloittaa.

Jos myopatiaa epäillään jostain muusta syystä, hoito on keskeytettävä.

Cholib-hoito on keskeytettävä väliaikaisesti muutamaksi päiväksi ennen suurta leikkausta tai kun potilaalla ilmenee jokin merkittävä lääketieteellinen tai kirurginen tila.

<u>Maksasairaudet</u>
Joillakin simvastatiinilla tai fenofibraatilla hoidetuilla potilailla on ilmennyt transaminaasiarvojen nousua. Useimmissa tapauksissa nämä nousut olivat ohimeneviä, lieviä ja oireettomia ilman tarvetta keskeyttää hoitoa.

Transaminaasiarvoja on seurattava ennen hoidon alkamista, joka 3. kuukausi hoidon ensimmäisten 12 kuukauden ajan ja sen jälkeen säännöllisesti. Huomiota on kiinnitettävä potilaisiin, joiden transaminaasiarvot nousevat, ja hoito on keskeytettävä, jos aspartaattiaminotransferaasiarvot (AST) eli seerumin glutamaattioksaloasetaattitransaminaasiarvot (SGOT) ja

alaniiniaminotransferaasiarvot (ALT) eli seerumin glutamaattipyruvaattitransaminaasiarvot (SGPT) nousevat yli kolminkertaisiksi normaalialueen ylärajaan verrattuna.

Kun maksatulehdukseen viittaavia oireita ilmenee (esim. keltaisuutta, kutinaa) ja diagnoosi voidaan vahvistaa laboratoriokokeilla, Cholib-hoito on keskeytettävä.

Cholib-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, jotka käyttävät merkittäviä määriä alkoholia.

Haimatulehdus
Fenofibraattia käyttäviltä potilailta on raportoitu haimatulehdusta (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Tämä voi tarkoittaa lääkkeen tehon laskua potilailla, joilla on vaikea hypertriglyseridemia, indusoitunut haimaentsyymien nousu tai toissijainen sappitiehytkiven kautta välittyvä häiriö tai sakkautuman muodostuminen ja yhteisen sappitiehyen tukkeutuminen.

Munuaisten toiminta
Cholib on vasta-aiheista potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten toimintahäiriö (ks. kohta 4.3).

Cholib-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta ja joiden arvioitu glomerulusten suodatusnopeus on 60–89 ml/min/1,73 m^2 (ks. kohta 4.2).

Peruuntuvia seerumin kreatiniiniarvon nousuja on ilmoitettu, kun potilaat ovat saaneet fenofibraattia monoterapiana tai yhdessä statiinien kanssa. Seerumin kreatiniiniarvon nousut olivat yleensä vakaita ajan myötä ilman merkkejä jatkuvista seerumin kreatiniiniarvon nousuista pitkäkestoisen hoidon yhteydessä, ja arvot palasivat yleensä lähtötilanteen tasolle hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Kliinisissä tutkimuksissa 10 %:lla potilaista kreatiniiniarvo nousi lähtötilanteesta yli 30 mikromol/l, kun he saivat fenofibraatti- ja simvastatiiniyhdistelmähoitoa, verrattuna 4,4 %:iin potilaista, jotka saivat statiineja yksilääkehoitona. 0,3 %:lla potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitoa, oli kliinisesti merkittävä kreatiniiniarvon nousu >200 mikromol/l.

Hoito on keskeytettävä, kun kreatiniiniarvo on >50 % normaalin ylärajan yläpuolella. On suositeltavaa, että kreatiniini mitataan ensimmäisten 3 kuukauden aikana hoidon aloittamisesta ja säännöllisesti sen jälkeen.

Interstitiaalinen keuhkosairaus
Interstitiaalisen keuhkosairauden tapauksia on raportoitu joidenkin statiinien ja fenofibraatin käytön yhteydessä, erityisesti pitkäkestoisessa hoidossa(ks. kohta 4.8). Sen oireita voivat olla hengenahdistus, kuiva yskä ja yleisen terveydentilan heikkeneminen (väsymys, painon putoaminen ja kuume). Jos epäillään, että potilaalle on kehittynyt interstitiaalinen keuhkosairaus, Cholib-hoito on keskeytettävä.

Diabetes mellitus
Jotkut todisteet viittaavat siihen, että statiinit yleensä nostavat veren glukoosiarvoa ja että ne voivat joillekin potilaille, joilla on korkea tulevan diabeteksen vaara, aiheuttaa hyperglykemiatason, jossa diabeteksen hoito on tarpeen. Tätä riskiä tärkeämpää on kuitenkin statiinien tuoma verisuoniin kohdistuvan vaaran pienennys ja siten sen ei pitäisi olla syy statiinihoidon lopettamiseen. Riskipotilaita (paastoglukoosi 5,6–6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m^2, triglyseridiarvot koholla, hypertensio) on seurattava sekä kliinisesti että biokemiallisesti kansallisten suositusten mukaan.

Venotromboemboliatapahtumat
FIELD-tutkimuksessa ilmoitettiin tilastollisesti merkitsevä keuhkoembolioiden esiintyvyyden nousu (0,7 % lumelääkeryhmässä verrattuna 1,1 %:iin fenofibraattiryhmässä; p = 0,022) ja tilastollisesti ei-merkitsevä syvän laskimotromboosin lisääntyminen (1,0 % lumelääkeryhmässä, 48/4900 potilasta) verrattuna fenofibraattiin 1,4 % (67/4895); p = 0,074. Laskimoiden tromboottisten tapahtumien suurentunut vaara voi liittyä suurentuneeseen homokysteiinitasoon, mikä on tromboosin ja muiden tunnistamattomien tekijöiden vaaratekijä. Tämän kliininen merkitys ei ole selvä. Siten varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on ollut keuhkoembolia.

Myasthenia gravis
Joissakin tapauksissa statiinien on ilmoitettu indusoivan ensimmäisen kerran tai pahentavan jo olemassa olevaa myasthenia gravista tai silmämyasteniaa (ks. kohta 4.8). Cholib-hoito on keskeytettävä, jos oireet pahenevat. Uusiutumistapauksista on ilmoitettu, kun käyttöön otettiin erilainen statiini tai sama statiini uudelleen.

Apuaineet
Koska tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia, potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Koska tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia, potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Cholib-valmisteeseen liittyviä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Monoterapioihin liittyvät yhteisvaikutukset
CYP 3A4:n estäjät
Simvastatiini on sytokromi P450 3A4:n substraatti.

Monet mekanismit voivat vaikuttaa mahdollisiin yhteisvaikutuksiin HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa. Sellaiset lääkkeet tai kasvirohdosvalmisteet, jotka estävät tiettyjä entsyymejä (esim. CYP3A4:ää) ja/tai kuljettajaproteiinien (esim. OATP1B:n) reittejä, voivat lisätä simvastatiinin ja simvastatiinihapon pitoisuuksia plasmassa ja aiheuttaa suuremman myopatian/rabdomyolyysin riskin.

Sytokromi P450 3A4:n vahvat estäjät suurentavat myopatian ja rabdomyolyysin vaaraa, sillä ne suurentavat HMG-CoA-reduktaasin inhiboivaa aktiviteettia plasmassa simvastatiinihoidon aikana. Sellaisia estäjiä ovat itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, HIV-proteaasin estäjät (esim. nelfinaviiri) , kobisistaatti ja nefatsodoni.

Itrakonatsolin, ketokonatsolin, posakonatsolin, HIV-proteaasin estäjien (esim. nelfinaviirin), kobisistaatin, erytromysiinin, klaritromysiinin, telitromysiinin ja nefatsodonin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Jos samanaikaista hoitoa itrakonatsolilla, ketokonatsolilla, posakonatsolilla, erytromysiinillä, klaritromysiinillä tai telitromysiinillä ei voida välttää, Cholib-hoito on keskeytettävä kyseisen hoidon ajaksi. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Cholib-valmistetta samanaikaisesti tiettyjen muiden heikompien.

CYP 3A4 -estäjien, flukonatsolin, verapamiilin tai diltiatseemin, kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Katso kaikkien samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden valmisteyhteenvedoista lisätietoja niiden mahdollisista yhteisvaikutuksista simvastatiinin kanssa ja/tai niiden entsyymeihin tai kuljettajaproteiineihin mahdollisesti aiheuttamista muutoksista sekä annosten tai hoitojen mahdollisesta muuttamisesta.

Danatsoli
Myopatian ja rabdomyolyysin vaara suurenee käytettäessä samanaikaisesti danatsolia ja simvastatiinia. Simvastatiiniannos ei saa olla yli 10 mg päivässä, kun potilas käyttää danatsolia. Siksi Cholib-valmisteen käyttö samanaikaisesti danatsolin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Siklosporiini

Myopatian ja rabdomyolyysin vaara suurenee käytettäessä samanaikaisesti siklosporiinia ja simvastatiinia. Vaikka mekanismia ei täysin ymmärretä, siklosporiinin on osoitettu suurentavan simvastatiinihapon plasma-altistusta (AUC), oletettavasti osaksi CYP 3A4:n ja OATP-1B1:n kuljettajan inhibition vuoksi. Koska siklosporiinia saavien potilaiden simvastatiiniannos ei saa olla yli 10 mg vuorokaudessa, Cholib-valmisteen antaminen samanaikaisesti siklosporiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Amiodaroni, amlodipiini, diltiatseemi ja verapamiili
Myopatian ja rabdomyolyysin vaara suurenee käytettäessä simvastatiinin 40 mg:n vuorokausiannoksen kanssa samanaikaisesti amiodaronia, amlodipiiniä, diltiatseemiä tai verapamiilia.

Kliinisessä tutkimuksessa myopatiaa ilmoitettiin 6 %:lla simvastatiinia 80 mg ja amiodaronia saaneista potilaista verrattuna 0,4 %:iin potilaista, jotka saivat pelkästään simvastatiinia 80 mg.

Amlodipiinin ja simvastatiinin samanaikainen käyttö aiheutti 1,6-kertaisen nousun simvastatiinihappoaltistuksessa.

Diltiatseemin ja simvastatiinin samanaikainen käyttö aiheutti 2,7-kertaisen nousun simvastatiinihappoaltistuksessa oletettavasti CYP 3A4:n inhibition vuoksi.

Verapamiilin ja simvastatiinin samanaikainen käyttö aiheutti 2,3-kertaisen nousun plasman simvastatiinihappoaltistuksessa oletettavasti osaksi CYP 3A4:n inhibition vuoksi.

Siksi Cholib-annos ei saa olla yli 145 mg/20 mg päivässä, kun potilas käyttää amiodaronia, amlodipiiniä, diltiatseemia tai verapamiilia.

Rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) estäjät
BCRP:n estäjien, mukaan lukien elbasviiria tai gratsopreviiria sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa plasman simvastatiinipitoisuutta ja lisätä myopatiariskiä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Muut statiinit ja fibraatit
Gemfibrotsiili suurentaa simvastatiinihapon AUC-arvoa 1,9-kertaisesti mahdollisesti glukuronidaatioreitin inhibition vuoksi. Myopatian ja rabdomyolyysin vaara suurenee merkittävästi käytettäessä samanaikaisesti gemfibrotsiiliä ja simvastatiinia. Myopatian ja rabdomyolyysin vaara suurenee myös käytettäessä samanaikaisesti muita fibraatteja tai statiineja. Siksi Cholib-valmisteen käyttö samanaikaisesti gemfibrotsiilin, muiden fibraattien tai statiinien kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Niasiini (nikotiinihappo)
Myopatia- tai rabdomyolyysitapauksia on esiintynyt käytettäessä samanaikaisesti statiineja ja niasiinia (nikotiinihapon) lipidejä muokkaavina annoksina (≥1 g/vrk). Tiedetään, että niasiini ja statiinit voivat aiheuttaa myopatiaa yksinään käytettyinä.

Lääkäreiden, jotka harkitsevat yhdistelmähoitoa Cholib-valmisteella ja lipidejä muokkaavilla annoksilla (≥1 g/vrk) niasiinia (nikotiinihappo) tai niasiinia sisältäviä lääkevalmisteita, on huolellisesti punnittava hoidon mahdolliset hyödyt ja vaarat. Potilaita on seurattava huolellisesti lihaskivun, aristuksen tai heikotuksen merkkien ja oireiden varalta erityisesti hoidon aloituskuukausien aikana tai kun jommankumman lääkevalmisteen annosta suurennetaan.

Fusidiinihappo
Myopatian, mukaan lukien rabdomyolyysin, vaara voi kasvaa käytettäessä samanaikaisesti systeemisesti fusidiinihappoa ja statiineja. Tämän yhdistelmän käyttö samanaikaisesti voi aiheuttaa molempien aineiden suurentuneita plasmapitoisuuksia. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismia (olipa se farmakodynamiikka tai farmakokinetiikka tai molemmat) ei vielä tunneta. Rabdomyolyysitapauksia (mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita) on ilmoitettu, jos potilas on saanut tätä yhdistelmää.

Jos fusidiinihappohoito on tarpeen, Cholib-hoito on keskeytettävä fusidiinihappohoidon ajaksi. (Katso myös kohta 4.4.)

Greippimehu
Greippimehu inhiboi CYP 3A4:ä. Suuren greippimehumäärän (yli 1 litra vuorokaudessa) ja simvastatiinin samanaikainen käyttö aiheutti 7-kertaisen nousun plasman simvastatiinihappoaltistuksessa. Myös 240 ml:n greippimehumäärän nauttiminen aamulla ja simvastatiinin ottaminen illalla aiheutti 1,9-kertaisen nousun plasman simvastatiinihappoaltistuksessa. Greippimehun juomista on siten vältettävä Cholib-hoidon aikana.

Kolkisiini
Myopatiaa ja rabdomyolyysiä on ilmoitettu käytettäessä samanaikaisesti kolkisiinia ja simvastatiinia, kun potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Siten kolkisiinia ja Cholib-hoitoa saavien potilaiden läheinen seuranta on suositeltavaa.

K-vitamiinin antagonistit
Fenofibraatti ja simvastatiini tehostavat K-vitamiinin antagonistien vaikutuksia ja voivat suurentaa verenvuotoriskiä. On suositeltavaa, että näiden oraalisten antikoagulanttien annosta pienennetään noin kolmanneksella hoidon alussa ja sitten muutetaan asteittain tarvittaessa INR-arvojen seurannan mukaan. INR-arvo on määritettävä ennen Cholib-valmisteen käytön aloittamista ja tarpeeksi usein hoidon aloitusvaiheen aikana, jotta voidaan varmistaa, ettei INR-arvo muutu merkittävästi. Kun vakaa INR-arvo on dokumentoitu, sitä voidaan seurata kyseisiä oraalisia antikoagulantteja saaville potilaille tavallisesti suositelluin aikavälein. Jos Cholib-annosta muutetaan tai hoito keskeytetään, sama toimenpide on toistettava. Cholib-hoidon yhteydessä ei ole esiintynyt verenvuotoa potilailla, jotka eivät käytä antikoagulantteja.

Glitatsonit
Joitakin peruuntuvia paradoksikaalisia HDL-kolesterolin vähenemisen tapauksia on raportoitu potilaan saatua samanaikaisesti fenofibraattia ja glitatsonia. Siksi on suositeltavaa seurata HDL-kolesteroliarvoa, jos Cholib-valmistetta annetaan samanaikaisesti glitatsonin kanssa, ja lopettaa jompikumpi hoito, jos HDL-arvo laskee liian alas.

Rifampisiini
Koska rifampisiini on vahva CYP 3A4:n indusoija, joka häiritsee simvastatiinin metaboliaa, pitkäkestoista rifampisiinihoitoa saavilla potilailla (esim. tuberkuloosin hoito) voi ilmetä simvastatiinin tehon heikkenemistä. Normaaleilla vapaaehtoisilla simvastatiinihapon plasma-altistus pieneni 93 % potilaan saadessa samanaikaisesti rifampisiinia.

<u>Vaikutukset muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan</u>
Fenofibraatti ja simvastatiini eivät ole CYP 3A4:n estäjiä tai indusoijia. Siksi Cholib-valmisteen ei odoteta vaikuttavan CYP 3A4:n kautta metaboloituvien aineiden plasmapitoisuuksiin.

Fenofibraatti ja simvastatiini eivät ole CYP 2D6:n, CYP 2E1:n tai CYP 1A2:n estäjiä. Fenofibraatti on heikko tai keskivahva CYP 2C9:n estäjä tai heikko CYP 2C19:n ja CYP 2A6:n estäjä.

Potilaita, jotka saavat samanaikaisesti Cholib-valmistetta ja CYP 2C19:n, CYP 2A6:n tai erityisesti CYP 2C9:n kautta metaboloituvia lääkkeitä, joilla on kapea terapeuttinen indeksi, on seurattava tarkasti ja on suositeltavaa tarvittaessa muuttaa näiden lääkkeiden annosta.

<u>Simvastatiinin ja fenofibraatin yhteisvaikutus</u>
Toistuvan fenofibraattiannoksen vaikutusta yhden tai usean simvastatiiniannoksen farmakokinetiikkaan on tutkittu kahdessa pienessä tutkimuksessa (n = 12) sekä yhdessä suuremmassa (n = 85), joihin osallistui terveitä tutkimushenkilöitä.

Yhdessä tutkimuksessa simvastatiinihapon (SVA), simvastatiinin merkittävän aktiivisen metaboliitin, AUC-arvo pieneni 42 % (90 %:n CI 30–42 %), kun yksi 40 mg:n simvastatiiniannos yhdistettiin toistuvaan 160 mg:n fenofibraattiannokseen. Toisessa tutkimuksessa [Bergman et al, 2004]

toistuva 80 mg:n simvastatiiniannoksen ja 160 mg:n fenofibraattiannoksen anto aiheutti SVA:n AUC-arvon laskun 36 % (90 %:n CI 30–42 %). Suuremmassa tutkimuksessa havaittiin SVA:n AUC-arvon lasku 21 % (90 %:n CI 14–27 %), kun potilas otti samanaikaisesti toistuvasti 40 mg:n simvastatiiniannoksen ja 145 mg:n fenofibraattiannoksen iltaisin. Tämä ei eronnut merkittävästi SVA:n 29 %:n (90 %:n CI 22–35 %) AUC-arvon laskusta, joka havaittiin, kun samanaikaisen käytön välillä kului 12 tuntia: simvastatiini 40 mg illalla ja fenofibraatti 145 mg aamulla.

Sitä ei tutkittu, oliko fenofibraatilla vaikutus simvastatiinin muihin aktiivisiin metaboliitteihin.

Tarkkaa yhteisvaikutusmekanismia ei tunneta. Saatavilla olevien kliinisten tietojen perusteella vaikutusta LDL-kolesterolin vähenemiseen ei katsottu merkittävästi erilaiseksi simvastatiinin monoterapian osalta, kun LDL-kolesterolipitoisuus on kontrolloitu hoidon aloitushetkellä.

40 tai 80 mg:n simvastatiiniannoksen, joka oli suurin rekisteröity annos, toistuva käyttö ei vaikuttanut fenofibriinihapon plasmapitoisuuksiin vakaassa tilassa.

Yhteisvaikutuksia aiheuttavien aineiden määräyssuositukset on esitetty yhteenvetona seuraavassa taulukossa (ks. myös kohdat 4.2 ja 4.3).

Yhteisvaikutuksia aiheuttavat aineet	Määräyssuositukset
Vahvat CYP 3A4:n estäjät: Itrakonatsoli Ketokonatsoli Flukonatsoli Posakonatsoli Erytromysiini Klaritromysiini Telitromysiini HIV-proteaasin estäjät (esim. nelfinaviiri) Nefatsodoni Kobisistaatti	Vasta-aiheisia Cholib-valmisteen kanssa
Danatsoli Siklosporiini	Vasta-aiheisia Cholib-valmisteen kanssa
Gemfibrotsiili, muut statiinit ja fibraatit	Vasta-aiheisia Cholib-valmisteen kanssa
Amiodaroni Verapamiili Diltiatseemi Amlodipiini	Vasta-aiheisia Cholib 145 mg/40 mg -valmisteen kanssa
Elbasviiri Gratsopreviiri	Vasta-aiheisia Cholib 145 mg/40 mg -valmisteen kanssa
Glekapreviiri Pibrentasviiri	Vasta-aiheisia Cholib-valmisteen kanssa
Niasiini (nikotiinihappo) ≥1 g/vrk	Vältettävä käyttöä Cholib-valmisteen kanssa samanaikaisesti, ellei kliininen hyöty ole riskiä suurempi Potilaita on seurattava lihaskivun, aristuksen tai heikotuksen merkkien ja oireiden varalta
Fusidiinihappo	Potilaita on seurattava huolellisesti; Cholib-hoidon väliaikaista keskeyttämistä voidaan harkita
Greippimehu	Vältettävä käyttöä Cholib-hoidon aikana
K-vitamiinin antagonistit	Näiden oraalisten antikoagulanttien annos on muutettava INR-arvon seurannan mukaan
Glitatsonit	HDL-kolesterolin arvoa on seurattava ja jompikumpi hoito (glitatsoni tai Cholib) lopetettava, jos HDL-kolesterolin arvo on liian alhainen

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Cholib
Koska simvastatiini on vasta-aiheista raskauden aikana, (ks. jäljempänä), myös Cholib on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Fenofibraatti
Ei ole olemassa riittäviä tietoja fenofibraatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu alkiotoksisia vaikutuksia emoille toksisuutta aiheuttavilla annoksilla (ks. kappale 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Sen vuoksi fenofibraattia saa käyttää raskauden aikana vain huolellisen hyöty-/riskiarvion jälkeen.

Simvastatiini
Simvastatiini on vasta-aiheista raskauden aikana. Turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole osoitettu. Äidin hoito simvastatiinilla voi alentaa sikiön mevalonaattitasoja. Mevalonaatti on kolesterolin biosynteesin edeltäjä. Näistä syistä simvastatiinia ei saa käyttää naisille, jotka ovat raskaina, yrittävät tulla raskaaksi tai epäilevät olevansa raskaana. Simvastatiinihoito on keskeytettävä raskauden ajaksi tai kunnes on määritetty, että nainen ei ole raskaana.

Imetys
Ei tiedetä, erittyvätkö fenofibraatti, simvastatiini ja/tai niiden metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Siksi Cholib-valmisteen käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys
Peruuntuvia vaikutuksia hedelmällisyyteen on havaittu eläimillä (ks. kappale 5.3). Kliinisiä tietoja Cholib-valmisteen käytön vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Fenofibraatilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Pyörrytystä on ilmoitettu harvoin simvastatiinin myyntiin tulon jälkeisessä kokemuksessa. Tämä haittavaikutus on otettava huomioon ajettaessa ajoneuvoilla tai käytettäessä koneita Cholib-hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista
Useimmin ilmoitetut haittavaikutukset Cholib-hoidon aikana ovat veren kreatiniiniarvon nousu, ylähengitystieinfektio, suurentunut verihiutalemäärä, gastroenteriitti ja alaniiniaminotransferaasiarvon nousu.

Haittavaikutustaulukko
Neljän kaksoissokkoutetun, 24 viikkoa kestäneen kliinisen tutkimuksen aikana 1 237 potilasta sai yhdistelmähoitona fenofibraattia ja simvastatiinia. Näiden neljän tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä keskeyttämisaste hoidon aikana ilmaantuvien haittavaikutusten takia oli 5,0 % (51 tutkittavaa 1012:sta) 12 viikon fenofibraatti- ja simvastatiinihoidon (145 mg/20 mg vuorokaudessa) ja 1,8 % (4 tutkittavaa 225:stä) 12 viikon fenofibraatti- ja simvastatiinihoidon (145 mg/40 mg vuorokaudessa) jälkeen.

Hoidon aikana ilmaantuvat haittavaikutukset, joita ilmoitettiin esiintyvän samanaikaisesti fenofibraattia ja simvastatiinia saavilla potilailla, on lueteltu alla elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan.

Cholib-valmisteen haittavaikutukset ovat samanlaisia kuin sen kahdesta vaikuttavasta aineesta, fenofibraatista ja simvastatiinista, tiedossa olevat.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen (≥1/10), yleinen (≥1/100, <1/10), melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100), harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000), hyvin harvinainen (<1/10 000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset, joita havaittiin annettaessa potilaille samanaikaisesti fenofibraattia ja simvastatiinia (Cholib)

Elinjärjestelmä	**Haittavaikutukset**	**Yleisyys**
Infektiot	Ylähengitystieinfektio, gastroenteriitti	yleinen
Veri ja imukudos	Verihiutalemäärän nousu	yleinen
Maksa ja sappi	Kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo	yleinen
Ihon ja ihonalainen kudos	Ihotulehdus ja ekseema	melko harvinainen
Tutkimukset	Veren kreatiniiniarvon nousu (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	hyvin yleinen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus
Veren kreatiniiniarvon nousu: 10 %:lla potilaista kreatiniiniarvo nousi lähtötilanteesta yli 30 mikromol/l, kun he saivat fenofibraatti- ja simvastatiiniyhdistelmähoitoa, verrattuna 4,4 %:iin potilaista, jotka saivat statiineja yksilääkehoitona. 0,3 %:lla potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitoa, oli kliinisesti merkittävä kreatiniiniarvon nousu >200 mikromol/l.

Lisätietoa kiinteän annosyhdistelmän yksittäisistä vaikuttavista aineista
Simvastatiinia tai fenofibraattia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöön liittyvät lisähaittavaikutukset, joita havaittiin kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiin tulon jälkeisessä kokemuksessa ja joita voi mahdollisesti esiintyä Cholib-valmisteen yhteydessä, on lueteltu alla. Esiintymistiheysluokat perustuvat EU:ssa saatavilla olevien simvastatiinin ja fenofibraatin valmisteyhteenvetojen tietoihin.

Elinjärjestelmä	**Haittavaikutukset (fenofibraatti)**	**Haittavaikutukset (simvastatiini)**	**Yleisyys**
Veri ja imukudos	Hemoglobiiniarvon lasku Valkosolumäärän lasku		harvinainen
		Anemia	harvinainen
Immuunijärjestelmän häiriöt	Yliherkkyys		harvinainen
		Anafylaksi	hyvin harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Diabetes mellitus****	tuntematon
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus	hyvin harvinainen
		Unihäiriöt, mukaan lukien painajaiset, masennus	tuntematon
Hermosto	Päänsärky		melko harvinainen
		Parestesia, pyörrytys, perifeerinen neuropatia	harvinainen
		Muistin heikkeneminen/muistamattomuus	harvinainen
		Myasthenia gravis	tuntematon
Silmät		Hämärtynyt näkö, näön heikkeneminen	harvinainen
		Silmämyastenia	tuntematon

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset (fenofibraatti)	Haittavaikutukset (simvastatiini)	Yleisyys
Verisuonisto	Tromboembolia (keuhkoembolia, syvä laskimotromboosi)*		melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Interstitiaalinen keuhkosairaus	tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Ruoansulatuskanavan merkit ja oireet (kuten vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja ilmavaivat)		yleinen
	Haimatulehdus*		melko harvinainen
		Ummetus, ylävatsavaivat	harvinainen
Maksa ja sappi	Transaminaasiarvon nousu		yleinen
	Sappikivitauti		melko harvinainen
	Sappikivitaudin komplikaatiot (esim. kolekystiitti, kolangiitti, sappikoliikki jne.)		tuntematon
		Gammaglutamyylitransferaasiarvon nousu	harvinainen
		Hepatiitti/keltaisuus Maksan vajaatoiminta	hyvin harvinainen
Iho ja ihon alainen kudos	Vaikeita ihoreaktioita (kuten erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi jne.)		tuntematon
	Ihon yliherkistyminen (esim. ihottuma, kutina, nokkosihottuma)		melko harvinainen
	Hiustenlähtö		harvinainen
	Valoherkkyysreaktiot		harvinainen
		Yliherkkyysoireyhtymä***	harvinainen
		Likenoidit lääkeaineihottumat	hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassairaudet (esim. myalgia, myosiitti, lihasspasmit ja heikkous)		melko harvinainen
	Rabdomyolyysi, johon saattaa liittyä munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)		harvinainen
		Myopatia**	harvinainen

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset (fenofibraatti)	Haittavaikutukset (simvastatiini)	Yleisyys
		Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (ks. kohta 4.4) Tendinopatia	tuntematon
		Lihasrepeämä	hyvin harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Seksuaalitoimintojen häiriöt		melko harvinainen
		Erektiohäiriöt	tuntematon
		Gynekomastia	hyvin harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Heikkous	harvinainen
Tutkimukset	Veren homokysteiiniarvon nousu (ks. kohta 4.4)*****		hyvin yleinen
	Suurentunut veren ureapitoisuus		harvinainen
		Veren alkalifosfataasiarvon nousu	harvinainen
		Veren kreatiinifosfokinaasiarvon nousu	harvinainen
		Glykosyloituneen hemoglobiinin määrän kasvu	tuntematon
		Kohonnut veren glukoosipitoisuus	tuntematon

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Haimatulehdus
* FIELD-tutkimuksessa, satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 9795 tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavaa potilasta, havaittiin haimatulehdustapausten tilastollisesti merkitsevä määrän kasvu fenofibraattia saavilla potilailla (0,8 %) verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (0,5 %; p = 0,031).

Tromboembolia
*FIELD-tutkimuksessa ilmoitettiin tilastollisesti merkitsevä keuhkoembolioiden esiintyvyyden nousu (0,7 % [32/4900 potilasta] lumelääkeryhmässä verrattuna 1,1 %:iin [53/4895 potilaasta] fenofibraattiryhmässä; p = 0,022) ja tilastollisesti ei-merkitsevä syvän laskimotromboosin lisääntyminen (lumelääke: 1,0 % [48/4900 potilasta] verrattuna fenofibraattiin 1,4 % [67/4895 potilaasta]; p = 0,074).

Myopatia
** Kliinisessä tutkimuksessa myopatiaa esiintyi yleisesti potilailla, jotka saivat simvastatiinia 80 mg/vrk, verrattuna potilaisiin, jotka saivat 20 mg/vrk (1,0 % vs. 0,02 %).

Yliherkkyysoireyhtymä
*** Ilmeistä yliherkkyysoireyhtymää on ilmoitettu harvoin. Siihen on liittynyt joitakin seuraavia haittavaikutuksia: angioedeema, lupusta muistuttava oireyhtymä, reumaattinen monilihaskipu, dermatomyosiitti, vaskuliitti, trombosytopenia, eosinofilia, erytrosyyttien sedimentoitumisnopeuden kasvu, artriitti ja nivelkipu, urtikaria, valoherkkyys, kuume, punoitus, hengenahdistus ja pahoinvointi.

Diabetes mellitus
**** Diabetes mellitus: Riskipotilaita (paastoglukoosi 5,6–6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m2, triglyseridiarvot koholla, hypertensio) on seurattava sekä kliinisesti että biokemiallisesti kansallisten suositusten mukaan.

Veren homokysteiiniarvon nousu
***** FIELD-tutkimuksessa keskimääräinen veren homokysteiiniarvon nousu fenofibraatilla hoidetuilla potilailla oli 6,5 µmol/l ja se peruuntui keskeytettäessä fenofibraattihoito.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Cholib
Mitään tiettyä vasta-ainetta ei tunneta. Jos yliannostusta epäillään, oireenmukaista hoitoa ja asianmukaisia tukitoimenpiteitä on annettava tarpeen mukaan.

Fenofibraatti
Vain satunnaisiin huomioihin perustuvia fenofibraattiyliannostustapauksia on ilmoitettu. Suurimmassa osassa tapauksia mitään yliannostusoireita ei ilmoitettu. Fenofibraattia ei voida eliminoida hemodialyysillä.

Simvastatiini
Muutamia simvastatiinin yliannostustapauksia on ilmoitettu; otettu enimmäisannos oli 3,6 g. Kaikki potilaat toipuivat ilman jälkivaikutuksia. Yliannostustapauksissa ei ole erityistä hoitoa. Yliannostuksiin on annettava oireenmukaista hoitoa ja ryhdyttävä tukitoimenpiteisiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lipidejä muokkaavat aineet, HMG CoA -reduktaasin estäjät yhdistettynä muihin lipidejä muokkaaviin aineisiin, ATC-koodi: C10BA04

Vaikutusmekanismi

Fenofibraatti
Fenofibraatti on fibriinihapon johdannainen, jonka lipidejä vähentävät vaikutukset ihmisessä aiheutuvat PPARα:n (Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alpha) aktivoitumisesta.

PPARα:n aktivoitumisen kautta fenofibraatti aktivoi lipoproteiinilipaasia ja vähentää apoproteiini CIII:n tuotantoa. PPARα:n aktivaatio tehostaa myös apoproteiinien AI ja AII synteesiä.

Simvastatiini
Inaktiivisessa laktonimuodossa oleva simvastatiini hydrolysoituu maksassa vastaavaksi aktiiviseksi beetahydroksihapoksi, joka on voimakas HMG-CoA-reduktaasin (3-hydroksi-3-metyyliglutaryyli-koentsyymi A -reduktaasin) estäjä. Tämä entsyymi katalysoi varhaista, kokonaisreaktion nopeutta rajoittavaa vaihetta kolesterolin synteesissä, HMG-CoA:n muuttumista mevalonaatiksi.

Cholib:

Cholib sisältää fenofibraattia ja simvastatiinia, joilla on eri toimintatapa edellä esitetyn kuvauksen mukaisesti.

Farmakodynamiikka

Fenofibraatti
Lipoproteiinifraktioita tutkineissa fenofibraattitutkimuksissa esiintyi pienentyneitä LDL- ja VLDL-kolesterolipitoisuuksia (VDLD-C). HDL-kolesterolipitoisuudet suurenevat usein. LDL- ja VLDL-triglyseridien määrä pienenee. Yhteisvaikutus on pienentynyt pieni- ja hyvin pienitiheyksisten lipoproteiinien määrä verrattuna suuritiheyksisiin lipoproteiineihin.

Fenofibraatilla on myös urikosuurinen vaikutus, joka aiheuttaa n. 25 %:n virtsahappopitoisuuden laskun.

Simvastatiini
Simvastatiinin on osoitettu alentavan sekä normaalia että kohonnutta LDL-kolesterolipitoisuutta. LDL muodostuu VLDL-proteiinista ja se poistuu pääasiallisesti sitoutumalla voimakkaasti LDL-reseptoriin. Simvastatiinin oletetaan alentavan LDL-kolesterolia vähentämällä VLDL-kolesterolipitoisuutta sekä indusoimalla LDL-reseptoria, mikä johtaa LDL-kolesterolin tuotannon vähenemiseen ja poistumisen lisääntymiseen. Myös apolipoproteiini B:n pitoisuus pienenee huomattavasti simvastatiinihoidon aikana. Lisäksi simvastatiini nostaa HDL-kolesterolipitoisuutta kohtalaisesti ja laskee plasman triglyseridipitoisuutta. Näiden muutosten seurauksena TC:n suhde HDL-kolesteroliin ja LDL-kolesterolin suhde HDL-kolesteroliin pienenee.

Cholib
Simvastatiinin ja fenofibraatin erilliset vaikutukset ovat toisiaan täydentäviä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Cholib
Neljä kliinistä avaintutkimusta suoritettiin kliinisen ohjelman alaisena. Yhteensä 7 583 tutkittavaa, joilla oli sekamuotoinen dyslipidemia, sai 6 viikkoa statiinia aloituslääkkeenä. Näistä 2 474 tutkittavaa satunnaistettiin saamaan 24 viikkoa hoitoa; 1 237 tutkittavaa sai fenofibraattia ja simvastatiinia yhdistelmähoitona ja 1 230 statiinia yksilääkehoitona, molemmat annettuna iltaisin.

Käytetty statiinin tyyppi ja annos:

		Viikko 0–12		**Viikko 12–24**	
Tutkimus	Statiinin 6 viikon aloituslääke	Statiini yksilääkehoitona	Fenofibraatin/ simvastatiinin yhdistelmähoito	Statiini yksilääkehoitona	Fenofibraatin/ simvastatiinin yhdistelmähoito
0501	simvastatiini 20 mg	simvastatiini 40 mg	simvastatiini 20 mg	simvastatiini 40 mg	simvastatiini 40 mg
0502	simvastatiini 40 mg	simvastatiini 40 mg	simvastatiini 40 mg	simvastatiini 40 mg	simvastatiini 40 mg
0503	atorvastatiini 10 mg	atorvastatiini 10 mg	simvastatiini 20 mg	atorvastatiini 20 mg	simvastatiini 40 mg
0504	pravastatiini 40 mg	pravastatiini 40 mg	simvastatiini 20 mg	pravastatiini 40 mg	simvastatiini 40 mg

Cholib 145/40
Tutkimuksessa 0502 arvioitiin vakaan annoksen fenofibraatti-simvastatiiniyhdistelmä ja statiini-vertailuvalmiste 24 viikon kaksoissokkojaksolla. Ensisijainen tehokriteeri oli 145 mg:n fenofibraattiannoksen ja 40 mg:n simvastatiiniannoksen yhdistelmän ylivertaisuus verrattuna 40 mg:n simvastatiiniannokseen TG:n ja LDL-kolesterolin vähenemisen ja HDL-kolesterolin lisääntymisen osalta 12. viikolla.

Viikoilla 12 ja 24 145 mg:n fenofibraattiannoksen ja 40 mg:n simvastatiiniannoksen (F145/S40) yhdistelmä osoittautui ylivertaiseksi verrattuna 40 mg:n simvastatiiniannokseen (S40) TG:n vähenemisen ja HDL-kolesterolin lisääntymisen osalta.

F145/S40-yhdistelmä oli ylivertainen S40:een verrattuna LDL-kolesterolin vähenemisen osalta vain 24. hoitoviikolla merkityksettömästä ylimääräisestä 1,2 %:n LDL-kolesterolin vähenemisestä 12. hoitoviikolla verrattuna tilastollisesti merkitsevään 7,2 %:n vähenemään 24. hoitoviikolla.

TG:n, LDL-kolesterolin ja HDL-kolesterolin prosenttimääräinen muutos 12. ja 24. viikolla lähtötilanteesta Täysi analyysi tutkimushenkilöotoksesta				
Lipidiparametri (mmol/l)	**Feno 145+Simva 40 (N = 221)**	**Simva 40 (N = 219)**	**Hoidon vertailu***	**P-arvo**
12 viikon jälkeen	**Keskimääräinen prosentuaalinen muutos (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
24 viikon jälkeen	**Keskimääräinen prosentuaalinen mutos (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

*Hoitovertailu koostuu Feno 145 + Simva 40:n ja Simva 40:n LS-keskiarvojen välisestä erosta sekä vastaavasta 95 %:n luottamusvälistä

Merkittävien biologisten parametrien tulokset 24. viikolla on esitetty seuraavassa taulukossa. F145/S40 oli tilastollisesti merkitsevästi ylivertainen kaikissa parametreissa lukuun ottamatta ApoA1-arvon nousua.

ANCOVA (kovarianssianalyysi) TC:n, ei-HDL-kolesterolin, ApoAI:n, ApoB:n, ApoB:n/ApoAI:n ja fibrinogeenin prosenttimääräisistä muutoksista lähtötilanteesta viikolle 24 – täysi analyysi tutkimushenkilöotoksesta					
Parametri	**Hoitoryhmä**	**N**	**Keskiarvot (SD)**	**Hoidon vertailu***	**P-arvo**
TC (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-4,95 (18,59) 1,69 (20,45)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
Non-HDL-C (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-7,62 (23,94) 2,52 (26,42)	-10,33 (-14,94; -5,72)	<0,001
Apo AI (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	5,79 (15,96) 4,02 (13,37)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084
Apo B (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-2,95 (21,88) 6,04 (26,29)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
Apo B/Apo AI	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019

Fibrinogen* **(g/l)**	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

*Hoitovertailu koostuu Feno 145 + Simva 40:n ja Simva 40:n LS-keskiarvojen välisestä erosta sekä vastaavasta 95 %:n luottamusvälistä. LS (pienimmän neliösumman keskiarvo) SD (keskihajonta)

Cholib 145/20
Tutkimuksessa 0501 arvioitiin kahta eri fenofibraatti-simvastatiiniannoksen yhdistelmää verrattuna 40 mg:n simvastatiiniannokseen 24 viikon kaksoissokkoutetulla jaksolla. Ensisijainen tehokriteeri oli 145 mg:n fenofibraattiannoksen ja 20 mg:n simvastatiiniannoksen yhdistelmän ylivertaisuus verrattuna 40 mg:n TG-laskuun ja HDL-kolesteroliarvon nousuun sekä LDL-kolesterolin laskun ei-huonommuus 12. viikolla.

Keskimääräinen muutos prosentteina 12. viikolla lähtötilanteesta Täysi analyysi tutkimushenkilöotoksesta				
Parametri	**Feno 145 + Simva 20 (N = 493) Keskiarvo (SD)**	**Simva 40 (N = 505) Keskiarvo (SD)**	**Hoidon vertailu***	**P-arvo**
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
Non-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
Fibrinogen (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

*Hoidon vertailu: Feno 145 + Simva 20/40:n ja Simva 40:n LS-keskiarvojen välinen ero sekä vastaava 95 %:n luottamusväli

Ensimmäisten 12 viikon hoidon jälkeen 145 mg:n fenofibraattiannoksen ja 20 mg:n simvastatiiniannoksen yhdistelmä osoittautui ylivertaiseksi verrattuna 40 mg:n simvastatiiniannokseen TG:n vähenemisen ja HDL-kolesterolin lisääntymisen osalta, mutta se ei täyttänyt ei-ylivertaisuuden kriteereitä LDL-kolesterolin osalta. 145 mg:n fenofibraattiannoksen ja 20 mg:n simvastatiiniannoksen yhdistäminen oli tilastollisesti merkitsevästi ylivertainen ApoA1:n lisääntymisen sekä fibrinogeenin vähentymisen osalta verrattuna 40 mg:n simvastatiiniannokseen.

Tukitutkimus
Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) -rasva-ainetutkimus oli satunnaistettu lumekontrolloitu tutkimus, jossa oli mukana 5 518 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, jotka saivat simvastatiinin lisäksi fenofibraattihoitoa. Fenofibraatin ja simvastatiinin yhdistelmähoidolla ei todettu olevan mitään merkitsevää eroa simvastatiinin yksilääkehoitoon verrattuna. Ensisijainen päätetapahtuma oli ei-fataalien sydäninfarktien ja aivohalvausten sekä kardiovaskulaarikuolleisuuden yhdistelmä (riskisuhde 0,92; 95 %:n luottamusväli 0,79–1,08; p = 0,32; absoluuttisen riskin väheneminen 0,74 %). Dyslipidemiapotilaiden ennalta määritetty alaryhmä koostui potilaista, joilla lähtötilanteessa HDL-kolesterolipitoisuus oli alimmassa tertiilissä (≤34 mg/dl tai 0,88 mmol/l) ja triglyseridipitoisuus ylimmässä tertiilissä (≥204 mg/dl tai 2,3 mmol/l). Tässä ryhmässä fenofibraatin ja simvastatiinin yhdistelmähoito osoitti simvastatiinin yksilääkehoidoon verrattuna 31 %:n suhteellisen pienenemisen ensisijaisessa yhdistetyssä päätetapahtumassa (riskisuhde 0,69; 95 %:n luottamusväli 0,49–0,97; p = 0,03; absoluuttisen riskin väheneminen: 4,95 %). Toisessa ennalta määritetyssä alaryhmäanalyysissä havaittiin tilastollisesti merkitsevä sukupuolen vaikutus hoidosta saatavaan hyötyyn (p = 0,01), mikä osoitti mahdollista yhdistelmähoidosta saatua hyötyä miehillä (p = 0,037) mutta mahdollisesti suurempaa ensisijaisen päätetapahtuman riskiä naisilla, jotka saivat yhdistelmähoitoa simvastatiinin yksilääkehoidon sijasta (p = 0,069). Tätä ei havaittu yllä mainitussa

dyslipidemiaa sairastavien potilaiden alaryhmässä, mutta ei myöskään havaittu mitään selviä todisteita siitä, että dyslipidemiaa sairastavat, fenofibraatin ja simvastatiinin yhdistelmähoitoa saavat naiset hyötyisivät tästä, eikä mahdollista haitallista vaikutusta tässä alaryhmässä voitu sulkea pois.

Pediatriset potilaat
Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Cholib-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa yhdistetyn dyslipidemian käyttöaiheessa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kiinteän annosyhdistelmän Cholib 145 mg:n/20 mg:n tabletin ja kliinisessä ohjelmassa käytettyjen erillisten 145 mg:n fenofibraattitabletin ja 20 mg:n simvastatiinitabletin geometristen keskiarvojen suhteet ja 90 %:n CI:t vertailtaessa fenofibriinihapon, simvastatiinin ja simvastatiinihapon AUC-, AUC(0–t)- ja C_{max}-arvoja olivat kaikki 80–125 %:n bioekvivalenssivälin sisällä.

Imeytyminen
Plasman fenofibraatin enimmäispitoisuudet (C_{max}) saavutettiin 2–4 tuntia oraalisen annon jälkeen. Plasmapitoisuudet ovat vakaita tietyn yksilön jatkuvan hoidon aikana.

Fenofibraatti on vesiliukoinen ja se on otettava ruoan kanssa imeytymisen helpottamiseksi. Mikronisoidun fenofibraatin ja NanoCrystal®-tekniikan käyttäminen 145 mg:n fenofibraattitabletin muodostuksessa tehostaa lääkeaineen imeytymistä.

Toisin kuin aiemmissa fenofibraattivalmisteissa, plasman enimmäispitoisuus ja tämän valmisteen yleinen altistus ei ole riippuvainen ruoasta.

Ruokavaikutustutkimus, jossa annettiin näitä 145 mg:n fenofibraattitabletteja terveille nais- ja miestutkittaville paasto-olosuhteissa ja rasvaisen aterian yhteydessä, osoitti, että ruoka ei vaikuta fenofibriinihappoaltistukseen (AUC ja C_{max}).

Siten Cholib voidaan ottaa aterioista huolimatta.

Kineettiset tutkimukset yhden annoksen ja jatkuvan hoidon jälkeen ovat osoittaneet, että lääke ei kerry elimistöön.

Simvastatiini on inaktiivinen laktoni, joka elimistössä suurelta osin hydrolysoituu vastaavaksi beetahydroksihapoksi, joka on voimakas HMG-CoA-reduktaasin estäjä. Hydrolyysi tapahtuu pääasiallisesti maksassa. Ihmisen plasmassa hydrolyysi tapahtuu hyvin hitaasti.

Simvastatiini imeytyy hyvin ja huomattava osa imeytyneestä annoksesta poistuu verestä maksassa jo ennen systeemistä verenkiertoa. Poistuminen riippuu maksan verenvirtauksesta. Aktiivinen muoto vaikuttaa ensisijaisesti maksassa. Suun kautta annetusta simvastatiiniannoksesta systeemiseen verenkiertoon päätyvän beetahydroksihapon määrä oli alle 5 % annoksesta. Aktiivisten inhibiittoreiden huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1–2 tunnissa simvastatiinin antamisen jälkeen. Samanaikainen ruoan nauttiminen ei vaikuta imeytymiseen.

Yhden simvastatiiniannoksen tai toistuvaisannosten farmakokineettiset tutkimukset osoittivat, ettei simvastatiini kumuloidu annettaessa sitä toistuvasti.

Jakautuminen
Fenofibriinihappo sitoutuu voimakkaasti plasman albumiiniin (yli 99 %).
Simvastatiini ja sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat proteiineihin yli 95-prosenttisesti.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Esteraasit hydrolysoivat suun kautta annetun fenofibraatin nopeasti sen aktiiviseksi metaboliitiksi fenofibriinihapoksi. Plasmassa ei todeta muuttumatonta fenofibraattia. Fenofibraatti ei ole CYP 3A4:n substraatti. Maksan mikrosomeissa ei metaboliaa tapahdu.

Lääke erittyy lähinnä virtsaan. Lääkeaine poistuu elimistöstä kuudessa päivässä. Fenofibraatti erittyy pääasiassa fenofibriinihappona ja sen glukuronidikonjugaattina. Iäkkäiden potilaiden elimistössä fenofibraatin puhdistuma on sama kuin nuorten potilaiden elimistössä.

Kineettiset tutkimukset, joissa tutkittiin kerta-annosta ja jatkuvaa hoitoa, osoittivat, että lääkeaine ei kerry. Fenofibraattihappo ei poistu hemodialyysissä.

Keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa: fenofibraattihapon puoliintumisaika plasmassa on noin 20 tuntia.

Simvastatiini on CYP 3A4:n ja effluksitransportteri BCRP:n substraatti. Simvastatiini kuljetetaan aktiivisesti hepatosyytteihin kuljettajaproteiini OATP1B1:n toimesta. Ihmisen plasmassa esiintyvät simvastatiinin päämetaboliitit ovat beetahydroksihappo ja neljä muuta aktiivista metaboliittia. Kun radioaktiivista simvastatiinia annettiin suun kautta ihmiselle, 13 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja 60 % ulosteisiin 96 tunnin kuluessa. Ulosteiden radioaktiivisuus koostui sekä imeytyneestä sapen mukana erittyneestä muuttumattomasta lääkkeestä ja metaboliiteista että imeytymättömästä lääkkeestä. Kun beetahydroksihappometaboliittia annetaan injektiona laskimoon, sen puoliintumisaika on keskimäärin 1,9 tuntia. Laskimoon annetusta annoksesta erittyi inhibiittoreina virtsaan keskimäärin vain 0,3 %.

Toistuvan fenofibraattiannoksen vaikutusta yhden tai usean simvastatiiniannoksen farmakokinetiikkaan on tutkittu kahdessa pienessä tutkimuksessa (n = 12) sekä yhdessä suuremmassa (n = 85), joihin osallistui terveitä tutkimushenkilöitä.

Yhdessä tutkimuksessa simvastatiinihapon (SVA), simvastatiinin merkittävän aktiivisen metaboliitin, AUC-arvo pieneni 42 % (90 %:n CI 30–42 %), kun yksi 40 mg:n simvastatiiniannos yhdistettiin toistuvaan 160 mg:n fenofibraattiannokseen. Toisessa tutkimuksessa [Bergman et al, 2004] toistuva 80 mg:n simvastatiiniannoksen ja 160 mg:n fenofibraattiannoksen anto aiheutti SVA:n AUC-arvon laskun 36 % (90 %:n CI 30–42 %). Suuremmassa tutkimuksessa havaittiin SVA:n AUC-arvon lasku 21 % (90 %:n CI 14–27 %), kun potilas otti samanaikaisesti toistuvasti 40 mg:n simvastatiiniannoksen ja 145 mg:n fenofibraattiannoksen iltaisin. Tämä ei eronnut merkittävästi SVA:n 29 %:n (90 %:n CI 22–35 %) AUC-arvon laskusta, joka havaittiin, kun samanaikaisen käytön välillä kului 12 tuntia: simvastatiini 40 mg illalla ja fenofibraatti 145 mg aamulla.

Sitä ei tutkittu, oliko fenofibraatilla vaikutus simvastatiinin muihin aktiivisiin metaboliitteihin.

Tarkkaa yhteisvaikutusmekanismia ei tunneta. Saatavilla olevien kliinisten tietojen perusteella vaikutusta LDL-kolesterolin vähenemiseen ei katsottu merkittävästi erilaiseksi simvastatiinin yksilääkehoidon osalta, kun LDL-kolesterolipitoisuus on kontrolloitu hoidon aloitushetkellä.

40 tai 80 mg:n simvastatiiniannoksen, joka oli suurin rekisteröity annos, toistuva käyttö ei vaikuttanut fenofibriinihapon plasmapitoisuuksiin vakaassa tilassa.

<u>Erityisryhmät</u>
SLCO1B1-geenin c.521T>C-alleelin kantajilla on heikompi OATP1B1-aktiivisuus. Pääasiallisen aktiivisen metaboliitin, simvastatiinihapon, keskimääräinen altistus (AUC) on 120 % heterotsygooteilla (CT) C-alleelin kantajilla ja 221 % homotsygooteilla (CC) kantajilla suhteessa potilaisiin, jotka kantavat yleisintä genotyyppiä (TT). C-alleelin esiintyvyys eurooppalaisessa väestössä on 18 %. Potilailla, joilla on SLCO1B1-geenin polymorfia, on riski lisääntyneelle simvastatiinin altistukselle. Tämä saattaa johtaa suurentuneeseen rabdomyolyysin riskiin (katso kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Cholib-valmisteen kiinteää annosyhdistelmää ei ole tutkittu prekliinisissä tutkimuksissa.

Fenofibraatti
Akuutin toksisuuden tutkimukset eivät ole tuottaneet oleellista tietoa fenofibraatin spesifisestä toksisuudesta.

Kolmen kuukauden prekliinisessä fenofibriinihapon, fenofibraatin aktiivisen metaboliitin, rottalajien tutkimuksessa havaittiin luustolihastoksisuutta (erityisesti tyypin I hitaasti oksidoituvien myofibrojen osalta) ja sydämen heikkenemistä, anemiaa ja painon laskua altistustasoilla ≥50 kertaa ihmisen luustotoksisuusaltistuksella ja >15 kertaa kardiomyotoksisuusaltistuksella.

Peruuntuvia vatsahaavoja ja eroosioita ruoansulatuskanavassa esiintyi koirilla, jotka saivat 3 kuukautta noin 7-kertaisen kliinisen AUC-arvon mukaisen annoksen.

Fenofibraatin mutageenisuustutkimukset ovat olleet negatiivisia.

Rotilla ja hiirillä on esiintynyt suurten annosten käytön yhteydessä maksatuumoreita, jotka aiheutuvat peroksisomien proliferaatiosta. Nämä muutokset ovat spesifisiä pienille jyrsijöille eikä niitä ole todettu muilla eläinlajeilla. Tällä ei ole merkitystä ihmisen fenofibraattihoidossa.

Hiirillä, rotilla ja kaneilla tehdyissä kokeissa ei ole ilmennyt teratogeenisiä vaikutuksia. Embryotoksisia vaikutuksia ilmeni maternaaliseen toksisuuden annostasoilla. Raskauden kesto piteni, ja synnytysvaikeuksia ilmeni suurten annosten jälkeen.

Fertiliteettivaikutuksia ei havaittu fenofibraattia koskevissa prekliinisissä reproduktiivisen toksisuuden tutkimuksissa. Peruuntuvaa hypospermiaa ja kivesten vakuolisaatiota ja munasarjojen epäkypsyyttä kuitenkin havaittiin toistuvien annosten toksisuustutkimuksessa, jossa nuorille koirille annettiin fenofibriinihappoa.

Simvastatiini
Farmakodynamiikkaa, toistuvan altistuksen toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten eläimillä tehtyjen tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään muuhun vaaraan ihmisille kuin mitä voidaan olettaa farmakologisen vaikutusmekanismin perusteella. Rotille ja kaniineille suurimmat siedetyt annokset simvastatiinia eivät aiheuttaneet sikiön epämuodostumia eivätkä vaikuttaneet hedelmällisyyteen, lisääntymiseen tai vastasyntyneiden kehitykseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Butyylihydroksianisoli (E320)
Laktoosimonohydraatti
Natriumlauryylisulfaatti
Tärkkelys, esigelatinoitu (maissi)
Dokusaattinatrium
Sakkaroosi
Sitruunahappomonohydraatti (E330)
Hypromelloosi (E464)
Krospovidoni (E1202)
Magnesiumstearaatti (E572)
Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa (sisältää mikrokiteistä selluloosaa, ja vedetöntä kolloidista piidioksidia)
Askorbiinihappo (E300)

Kalvopäällyste:

Poly(vinyylialkoholi), osittain hydrolysoitu (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Talkki (E553b)
Lesitiini (saatu soijapavusta [E322])
Ksantaamikumi (E415)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Al/Al-läpipainopakkaukset
Pakkauskoot: 10, 30 ja 90 kalvopäällysteistä tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26 elokuu 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16 toukokuu 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla http://www.ema.europa.eu/.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan (valmistajien) nimi ja osoite

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

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava ensimmäinen tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus 6 kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinehallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cholib 145 mg/20 mg tabletti, kalvopäällysteinen
fenofibraatti/simvastatiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 145 mg fenofibraattia ja 20 mg simvastatiinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältö: laktoosi, sakkaroosi, lesitiini (saatu soijapavusta [E322]), paraoranssi (E110).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/13/866/001 10 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/866/002 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/866/005 90 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Cholib 145 mg/20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

<PC: {numero} [tuotekoodi]
SN: {numero} [sarjanumero]
NN: {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]>

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cholib 145 mg/20 mg:n tabletit
fenofibraatti/simvastatiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Viatris

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cholib 145 mg/40 mg tabletti, kalvopäällysteinen
fenofibraatti/simvastatiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 145 mg fenofibraattia ja 40 mg simvastatiinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältö: laktoosi, sakkaroosi, lesitiini (saatu soijapavusta [E322])

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/13/866/003 10 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/866/004 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/13/866/006 90 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Cholib 145 mg/40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

<PC: {numero} [tuotekoodi]
SN: {numero} [sarjanumero]
NN: {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]>

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cholib 145 mg/40 mg:n tabletit
fenofibraatti/simvastatiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Viatris

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoja käyttäjälle

Cholib 145 mg/20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

fenofibraatti/simvastatiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Cholib on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Cholib-valmistetta
3. Miten Cholib-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cholib-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Cholib on ja mihin sitä käytetään

Cholib sisältää kahta ei vaikuttavaa ainetta: fenofibraattia (kuuluu fibraattien lääkeryhmään) ja simvastatiinia (kuuluu statiinien lääkeryhmään). Niitä molempia käytetään vähentämään veren kokonaiskolesterolia, "huonoa" kolesterolia (LDL-kolesteroli) ja rasva-aineita (triglyseridejä). Lisäksi ne molemmat lisäävät "hyvää" kolesterolia (HDL-kolesteroli).

Mitä minun on hyvä tietää kolesterolista ja triglyserideistä?

Kolesteroli on yksi veren rasvoista. Kokonaiskolesteroli koostuu pääasiassa LDL-kolesterolista ja HDL-kolesterolista.

LDL-kolesterolia kutsutaan usein ”huonoksi” kolesteroliksi, koska se voi kertyä verisuonten seinämiin ja muodostaa plakkia. Tämä voi ajan mittaan ahtauttaa valtimoita.

HDL-kolesterolia kutsutaan usein ”hyväksi” kolesteroliksi, koska se estää ”huonoa” kolesterolia kertymästä verisuonten seinämiin ja suojaa sydäntä sydäntaudeilta.

Triglyseridit kuuluvat myös veren rasvoihin. Ne voivat lisätä sydänsairauksien vaaraa.

Yleensä korkeat veren kolesteroli- tai triglyseridiarvot eivät aiheuta aluksi minkäänlaisia oireita. Lääkäri voi määrittää veren rasvamäärän yksinkertaisella verikokeella. Käy säännöllisesti lääkärissä tarkistuttamassa veren rasvamääräsi.

Cholib-valmistetta käytetään aikuisille, joilla on suuri sydänkohtauksen tai verenkiertohäiriöiden riski ja suurentunut veren kahden rasvan (triglyseridien ja LDL-kolesterolin) pitoisuus. Sitä annetaan vähentämään triglyseridejä ja lisäämään hyvää kolesterolia (HDL-kolesteroli), kun potilaan huono kolesteroli (LDL-kolesteroli) on jo hallinnassa pelkällä 20 mg:n simvastatiiniannoksella.

Sinun täytyy jatkaa vähärasvaisen ruokavalion noudattamista tai muita toimia (esim. liikuntaa, painonpudotusta) Cholib-hoidon aikana.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Cholib-valmistetta

Älä ota Cholib-valmistetta, jos

- olet allerginen fenofibraatille tai simvastatiinille tai Cholib-valmisteen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- olet allerginen maapähkinöille, maapähkinäöljylle, soijalesitiinille tai liittyville aineille, kun otat muita lääkkeitä, sinulla on ollut allerginen reaktio tai ihovaurio auringonvalosta tai UV-valosta (näitä lääkkeitä ovat muut fibraatit ja tulehduskipulääke nimeltä ketoprofeeni)
- sinulla on maksa- tai sappirakkovaivoja
- sinulla on haimatulehdus (tulehtunut haima, joka aiheuttaa vatsakipua), joka ei ole aiheutunut veren suuresta rasvapitoisuudesta
- sinulla on keskivaikeita tai vaikeita munuaisvaivoja
- sinulla on ollut lihasvaivoja veressä olevien rasvojen määrää vähentävän hoidon, jomman kumman tämän lääkevalmisteen vaikuttavan aineen tai muun statiinihoidon (kuten atorvastatiini, pravastatiini tai rosuvastatiini) tai fibraattihoidon (kuten betsafibraatti tai gemfibrotsiili), aikana
- käytät jo seuraavia lääkkeitä:
  - danatsoli (keinotekoisesti valmistettu hormoni, jolla hoidetaan endometrioosia)
  - siklosporiini (lääke, jota annetaan usein elinsiirtopotilaille)
  - itrakonatsoli, ketokonatsoli, flukonatsoli tai posakonatsoli (sieni-infektiolääkkeitä)
  - HIV-proteaasin estäjät, kuten indinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri ja sakinaviiri (HIV-infektio- ja AIDS-lääkkeitä)
  - kobisistaatti (HIV-infektion hoidossa käytettävä lääke)
  - glekapreviiri tai pibrentasviiri (käytetään hepatiitti C -virusinfektion hoitoon)
  - erytromysiini, klaritromysiini tai telitromysiini (bakteeri-infektiolääkkeet)
  - nefatsodoni (masennuslääke).
- sinua hoidetaan jo seuraavilla ja hoito jatkuu:
  - fibraatti (esim. gemfibrotsiili)
  - statiini (lääkkeet, joilla vähennetään veren rasvoja, esim. simvastatiini, atorvastatiini)
- olet alle 18-vuotias
- olet raskaana tai imetät.

Älä käytä Cholib-valmistetta, jos jokin yllä mainittu koskee sinua. Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Varoitukset ja varotoimet:

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen Cholib-valmisteen käyttöä, jos sinulla on jokin seuraavista:

-
- Sinulla on vajaatoimintainen kilpirauhanen (hypotyroidismi).
- Sinulle aiotaan tehdä leikkaus. Sinun täytyy ehkä lopettaa Cholib-valmisteen käyttö lyhyeksi ajaksi.
- Juot suuria määriä alkoholia (yli 21 annosta [210 ml] puhdasta alkoholia viikossa).
- Sinulla on rintakipua ja hengenahdistusta. Nämä voivat olla merkkejä veritulpasta keuhkoissa (keuhkoembolia).
- Sinulla on vaikea keuhkosairaus.
- Sinulla on munuaissairaus.
- Sinulla tai läheisellä perheenjäsenelläsi on perinnöllinen lihasongelma

- Otat tai olet viimeisten 7 päivän aikana ottanut tai sinulle on annettu lääkettä nimeltä fusidiinihappo (bakteeri-infektiolääke).
- Jos käytät hepatiitti C -viruslääkkeitä, kuten elbasviiria tai gratsopreviiria (käytetään hepatiitti C -virusinfektion hoitoon)
- Jos sinulla on tai on ollut myastenia (sairaus, johon liittyy yleinen lihasheikkous, joissakin tapauksissa myös hengityslihaksissa) tai silmämyastenia (sairaus, joka aiheuttaa silmälihasheikkoutta), koska statiinit voivat joskus pahentaa sairautta tai johtaa myastenian puhkeamiseen (ks. kohta 4).

Jos jokin yllä mainituista koskee sinua, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, ennen kuin käytät Cholib-valmistetta. Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kerro myös lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinulla on jatkuvaa lihasheikkoutta. Lisätutkimukset ja -lääkitys voivat olla tarpeen sen diagnosoimiseksi ja hoitamiseksi.

Lääkärin on tarkastettava verikoe, ennen kuin aloitat Cholib-hoidon. Tällä tarkistetaan, kuinka hyvin maksasi toimii.

Lääkäri teettää sinulle ehkä verikokeita maksasi toiminnan tarkistamiseksi myös Cholib-hoidon aloittamisen jälkeen.

Kun saat tätä lääkettä, lääkäri seuraa sinua tarkasti, jos sinulla on diabetes tai vaara diabeteksen kehittymisestä. Sinulla on todennäköisesti diabeteksen kehittymisen vaara, jos sinulla on veresi sokeri- ja rasvapitoisuus on suuri, olet ylipainoinen ja sinulla on korkea verenpaine.

Lääkärin on ehkä tarkastettava verikoe lihastesi terveyden tarkistamiseksi ennen hoitoa ja sen aloittamisen jälkeen.

Lapset ja nuoret

Cholib-valmistetta ei saa antaa lapsille tai nuorille (alle 18-vuotiaille).

Muut lääkevalmisteet ja Cholib:

On erityisen tärkeää kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman lääkärinmääräystä saatavia lääkkeitä, kuten rohdosvalmisteita.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- danatsoli (keinotekoisesti valmistettu hormoni, jolla hoidetaan endometrioosia)
- siklosporiini (lääke, jota annetaan usein elinsiirtopotilaille)
- itrakonatsoli, ketokonatsoli, flukonatsoli tai posakonatsoli (sieni-infektiolääkkeitä)
- HIV-proteaasin estäjät, kuten indinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri ja sakinaviiri (HIV-infektio- ja AIDS-lääkkeitä)
- kobisistaatti (HIV-infektion hoidossa käytettävä lääke)
- glekapreviiri tai pibrentasviiri (käytetään hepatiitti C -virusinfektion hoitoon)
- erytromysiini, klaritromysiini tai telitromysiini (bakteeri-infektiolääkkeet)
- nefatsodoni (masennuslääke).
- fibraatti (esim. fenofibraatti, gemfibrotsiili)
- statiini (esim. simvastatiini, atorvastatiini).

Älä käytä Cholib-valmistetta, jos jokin yllä mainittu koskee sinua. Tarkista lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä (Cholib-valmisteen ottaminen näiden lääkkeiden kanssa voi suurentaa lihasvaivojen vaaraa):

- suuri annos, vähintään 1 gramma vuorokaudessa, niasiinia (nikotiinihappoa) tai niasiinia sisältävää valmistetta (lääke, joka pienentää veren rasvapitoisuutta)
- kolkisiini (kihdin hoitoon käytetty lääke).

Älä ota fusidiinihappoa (bakteeri-infektiolääke), kun käytät tätä lääkettä.
Aiemmin mainittujen lääkkeiden lisäksi, kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään seuraavia lääkkeitä:

- antikoagulantit, kuten varfariini, fluindioni, fenprokumoni tai asenokumaroli (verihyytymiä estävät lääkkeet)
- pioglitatsoni (lääke diabeteksen hoitoon)
- rifampisiini (tuberkuloosin hoitoon käytetty lääke)
- elbasviiri tai gratsopreviiri (käytetään hepatiitti C -virusinfektion hoitoon).

Jos jokin yllä mainituista koskee sinua, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, ennen kuin käytät Cholib-valmistetta. Tarkista lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Cholib ruuan ja juoman kanssa

Greippimehu sisältää yhtä tai useampaa ainesosaa, jotka muuttavat elimistön Cholib-valmisteen käsittelyä. Älä juo greippimehua Cholib-hoidon aikana, koska se voi suurentaa lihasongelmien vaaraa.

Raskaus ja imetys

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, et saa käyttää Cholib-valmistetta. Jos tulet raskaaksi Cholib-hoidon aikana, lopeta hoito välittömästi ja ota yhteyttä lääkäriin.
- Älä ota Cholib-valmistetta, jos imetät tai suunnittelet vauvan imettämistä, koska ei tiedetä, erittyykö lääke ihmisen rintamaitoon.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö:

Cholib-valmisteen ei odoteta vaikuttavan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. On kuitenkin otettava huomioon, että joillakin ihmisillä ilmenee pyörrytystä Cholib-valmisteen ottamisen jälkeen.

Tärkeää tietoa Cholib-valmisteen sisältämistä aineista

Cholib sisältää laktoosiksi ja sakkaroosiksi kutsuttuja sokereita. Jos lääkäri on kertonut sinulle, että sinulla on intoleranssi joillekin sokereille, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

Cholib sisältää soijalesitiiniä. Jos olet allerginen maapähkinälle tai soija- tai maapähkinäöljylle, älä käytä Cholib-valmistetta.

Cholib sisältää paraoranssia (E110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten Cholib-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri määrittää sinulle sopivan vahvuuden tilasi, nykyisen hoitosi ja henkilökohtaisen riskitilanteesi mukaan.

Tavallinen annos on yksi tabletti vuorokaudessa.
Voit ottaa Cholib-valmistetta ilman ruokaa tai ruoan kanssa.
Niele tabletti vesilasillisen kera.
Tablettia ei saa murskata tai pureskella.

Sinun täytyy jatkaa vähärasvaisen ruokavalion noudattamista tai muita toimia (esim. liikuntaa, painonpudotusta) Cholib-hoidon aikana.

Jos otat enemmän Cholib-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän Cholib-valmistetta kuin sinun pitäisi tai joku muu on ottanut lääkettäsi, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle tai ota yhteyttä lähimpään sairaalaan.

Jos unohdat ottaa Cholib-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin. Ota seuraava tabletti tavalliseen aikaan seuraavana päivänä. Jos olet huolissasi asiasta, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, Cholib-valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

- Selittämätön lihaskipu, aristus tai heikotus voi olla merkki lihasten vaurioitumisesta. Siten on otettava yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos näitä oireita ilmenee. Tämä johtuu siitä, että harvinaisissa tilanteissa on ilmennyt vakavia lihasongelmia, kuten lihasten vaurioitumista, joka aiheuttaa munuaisvaurion. Hyvin harvinaisissa tapauksissa on esiintynyt kuolemia. Verrattuna pelkästään fibraatin tai statiinin käyttöön, lihasten vaurioitumisen vaara suurenee, kun nämä kaksi lääkettä otetaan yhdessä, kuten Cholib-valmisteessa. Riski on suurempi naispotilailla tai vähintään 65-vuotiailla.

<u>Joillakin potilailla on ilmennyt seuraavia vakavia haittavaikutuksia fenofibraatti- tai simvastatiinihoidon aikana (jotka molemmat ovat Cholib-valmisteen vaikuttavia aineita):</u>

- yliherkkyys (allergiset reaktiot), kuten: kasvojen, kielen ja nielun turvotus, joka voi aiheuttaa hengitysvaikeuksia (angioedeema) (harvinainen)
- vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia tai heitehuimausta (anafylaksi) (hyvin harvinainen)
- yliherkkyysreaktio Cholib-valmisteeseen ja oireita kuten nivelkipua tai niveltulehdus, verisuonitulehdus, epätavalliset mustelmat, ihorakkulat ja turvotus, nokkosihottuma, ihon herkistyminen auringonvalolle, kuume, punoitus, hengenahdistus ja huonovointisuus, lupusta muistuttava sairaudenkuva (mukaan lukien ihottuma, nivelsairaudet ja vaikutukset valkosoluihin)
- krampit tai kivuliaat, aristavat tai heikot lihakset, lihasrepeämä – nämä voivat olla merkkejä lihastulehduksesta tai lihasten vaurioitumisesta, mikä voi aiheuttaa munuaisvaurion tai jopa kuoleman
- vatsakipu – tämä voi olla merkki haimatulehduksesta
- rintakipu ja hengenahdistus – nämä voivat olla merkkejä veritulpasta keuhkoissa (keuhkoembolia)
- säärten kipu, punoitus tai turvotus – nämä voivat olla merkkejä säären veritulpasta (syvästä laskimotukoksesta)
- ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus tai maksaentsyymiarvojen nousu – nämä voivat olla merkkejä maksatulehduksesta (hepatiitti ja maksan vajaatoiminta)

- ihon lisääntynyt herkistyminen auringonvalolle, aurinkolampuille ja solariumeille
- ihottuma tai haavaumat suussa (likenoidi lääkeaineihottuma).

Jos jokin edellä luetelluista vakavista haittavaikutuksista ilmenee, lopeta Cholib-valmisteen käyttö ja kerro välittömästi lääkärille tai mene lähimmän sairaalan ensiapuun – saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa.

Joillakin potilailla on ilmennyt seuraavia haittavaikutuksia Cholib-, fenofibraatti- tai simvastatiinihoidon aikana:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi ilmetä useammalla kuin yhdellä 10 potilaasta):

- veren kreatiniinipitoisuuden kasvu (munuaisten erittämä aine)
- veren homokysteiinipitoisuuden kasvu (veren aminohappo – jos sitä on liikaa veressä, siihen liittyy suurempi sepelvaltimotaudin, aivoverenkiertohäiriön ja ääreisverisuoniston verisuonisairauksien vaara, vaikkakaan syy-seuraussuhdetta ei ole varmistettu)

Yleiset haittavaikutukset (voi ilmetä enintään yhdellä 10 potilaasta):

- verihiutalemäärän nousu
- maksan toimintakoearvojen nousu (transaminaasit)
- ruoansulatusvaivat (vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja ilmavaivat)
- ylähengitystieinfektio

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi ilmetä enintään yhdellä 100 potilaasta):

- lihasongelmat
- sappikivet
- ihottuma, kutina, punoittavat iholaikut
- päänsärky
- seksuaalitoimintojen ongelmat

Harvinaiset haittavaikutukset (voi ilmetä enintään yhdellä 1 000 potilaasta):

- punasolujen alhainen määrä (anemia)
- tunnottomuus tai heikkous käsivarsissa ja säärissä
- sekavuus
- pyörrytys
- väsymys
- urean (munuaisten tuottama yhdiste) määrän lisääntyminen veressä, mikä näkyy verikokeissa
- gammaglutamyylitransferaasin (maksan tuottama yhdiste) määrän lisääntyminen veressä, mikä näkyy verikokeissa
- alkalisen fosfataasin (sappijärjestelmän tuottama yhdiste) määrän lisääntyminen veressä, mikä näkyy verikokeissa
- kreatiinifosfokinaasin (lihasten tuottama yhdiste) määrän lisääntyminen veressä, mikä näkyy verikokeissa
- hemoglobiiniarvon lasku (kuljettaa happea veressä) ja valkosolumäärän lasku, mikä näkyy verikokeissa
- nukkumisvaikeudet
- muistin heikkeneminen tai muistamattomuus
- hiustenlähtö
- ummetus
- ruoansulatusvaivat
- hämärtynyt näkö; näön heikkeneminen

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (voi ilmetä enintään yhdellä 10 000 potilaasta):

- gynekomastia (rintojen suureneminen miehillä)

Seuraavia haittavaikutuksia on myös ilmoitettu, mutta esiintymistiheyttä ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella (esiintymistiheyttä ei tunneta):

- vaikea allerginen ihottuma, johon liittyy rakkuloita
- sappikivet, kuten koliikki, sappitiehyissä olevien kivien takia, sappitiehytinfektio tai sappirakkoinfektio
- diabetes mellitus
- erektiohäiriöt
- masennus
- unihäiriöt, mukaan lukien painajaiset
- tietty keuhkosairaus, johon liittyy hengitysvaikeuksia (interstitiaalinen keuhkosairaus)
- jatkuva lihasheikkous
- glykosyloituneen hemoglobiinin ja veren glukoosimäärän nousu (veren glukoosinhallinnan merkkiaineita diabetes mellituksessa), mikä näkyy verikokeissa
- myasthenia gravis (sairaus, joka aiheuttaa yleistä lihasheikkoutta, joissakin tapauksissa myös hengityslihaksissa). Silmämyastenia (silmän lihasten heikkoutta aiheuttava sairaus). Keskustele lääkärin kanssa, jos käsivarsissasi tai jaloissasi ilmenee heikkoutta, joka pahenee liikkumisjaksojen jälkeen, näet kahtena tai silmäluomesi roikkuu tai sinulla on nielemisvaikeuksia tai hengenahdistusta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Cholib-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Cholib sisältää

Vaikuttavat aineet ovat fenofibraatti ja simvastatiini. Yksi tabletti sisältää 145 mg fenofibraattia ja 20 mg simvastatiinia.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Muut aineet ovat

Tabletin ydin:
butyylihydroksianisoli (E320), laktoosimonohydraatti, natriumlauryylisulfaatti, tärkkelys, esigelatinoitu (maissi), dokusaattinatrium, sakkaroosi, sitruunahappomonohydraatti (E330), hypromelloosi (E464), krospovidoni (E1202), magnesiumstearaatti (E572), silikonoitu mikrokiteinen selluloosa (sisältää mikrokiteistä selluloosaa ja vedetöntä kolloidia piidioksidia) askorbiinihappo (E300).

Kalvopäällyste:
osittain hydrolysoitu poly(vinyylialkoholi) (E1203), titaanidioksidi (E171), talkki (E553b), lesitiini (saatu soijapavusta [E322]), ksantaanikumi (E415), punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), paraoranssi (E110).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Soikea, kaksoiskupera vaaleanruskea kalvopäällysteinen tabletti, jossa on viistetyt reunat sekä kaiverrus 145/20 toisella puolella. Tabletin halkaisijan mitat ovat suunnilleen 19,3 x 9,3 mm ja paino noin 734 mg.

Tabletit ovat pahvilaatikoissa, joissa on 10, 30 tai 90 tabletin läpipainopakkaukset.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:
Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irlanti

Valmistaja:
Mylan Laboratories SAS, Route de Belleville - Lieu-dit Maillard, 01400 Châtillon-sur-Chalaronne - Ranska.
Mylan Hungary Kft., Mylan utca 1, Komárom 2900, Unkari
Astrea Fontaine, Site De Fontaine, Rue Des Pres Potets, Fontaine Les Dijon, 21121, Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 67 51 81 90

България
Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 4455 400

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: + 43 1 863 90

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

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

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

Danmark
Viatris ApS
Tlf. +45 28 11 69 32

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Portugal
Viatris Healthcare, Lda.
Tel : +351 214 127 200

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Latvija
Viatris SIA
Tel: + 371 67 605 580

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

Eesti
Viatris OÜ

Lietuva
Viatris UAB

Slovenija
Viatris d.o.o.

Tel: + 372 6363052

Ελλάδα
Viaris Hellas Ltd
Τηλ.: +30 2100 100 002

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
+34 900 102 712

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

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

Tel: +370 52 051 288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tel/Tél: + 32 2 658 6100

Magyarország
Viatris Healthcare Kft
Tel: +36 1 465 2100

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

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

Tel: + 386 (0)123 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 8 630 19 00

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK/VVVV}>.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta http://www.ema.europa.eu.

Pakkausseloste: Tietoja käyttäjälle

Cholib 145 mg/40 mg tabletti, kalvopäällysteinen

fenofibraatti/simvastatiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Cholib on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Cholib-valmistetta
3. Miten Cholib-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cholib-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Cholib on ja mihin sitä käytetään

Cholib sisältää kahta ei vaikuttavaa ainetta: fenofibraattia (kuuluu fibraattien lääkeryhmään) ja simvastatiinia (kuuluu statiinien lääkeryhmään). Niitä molempia käytetään vähentämään veren kokonaiskolesterolia, "huonoa" kolesterolia (LDL-kolesteroli) ja rasva-aineita (triglyseridejä). Lisäksi ne molemmat lisäävät "hyvää" kolesterolia (HDL-kolesteroli).

Mitä minun on hyvä tietää kolesterolista ja triglyserideistä?

Kolesteroli on yksi veren rasvoista. Kokonaiskolesteroli koostuu pääasiassa LDL-kolesterolista ja HDL-kolesterolista.

LDL-kolesterolia kutsutaan usein ”huonoksi” kolesteroliksi, koska se voi kertyä verisuonten seinämiin ja muodostaa plakkia. Tämä voi ajan mittaan ahtauttaa valtimoita.

HDL-kolesterolia kutsutaan usein ”hyväksi” kolesteroliksi, koska se estää ”huonoa” kolesterolia kertymästä verisuonten seinämiin ja suojaa sydäntä sydäntaudeilta.

Triglyseridit kuuluvat myös veren rasvoihin. Ne voivat lisätä sydänsairauksien vaaraa.

Yleensä korkeat veren kolesteroli- tai triglyseridiarvot eivät aiheuta aluksi minkäänlaisia oireita. Lääkäri voi määrittää veren rasvamäärän yksinkertaisella verikokeella. Käy säännöllisesti lääkärissä tarkistuttamassa veren rasvamääräsi.

Cholib-valmistetta käytetään aikuisille, joilla on suuri sydänkohtauksen tai verenkiertohäiriöiden riski ja suurentunut veren kahden rasvan (triglyseridien ja LDL-kolesterolin) pitoisuus. Sitä annetaan vähentämään triglyseridejä ja lisäämään hyvää kolesterolia (HDL-kolesteroli), kun potilaan huono kolesteroli (LDL-kolesteroli) on jo hallinnassa pelkällä 40 mg:n simvastatiiniannoksella.

Sinun täytyy jatkaa vähärasvaisen ruokavalion noudattamista tai muita toimia (esim. liikuntaa, painonpudotusta) Cholib-hoidon aikana.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Cholib-valmistetta

Älä ota Cholib-valmistetta, jos

- olet allerginen fenofibraatille tai simvastatiinille tai Cholib-valmisteen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- olet allerginen maapähkinöille, maapähkinäöljylle, soijalesitiinille tai liittyville aineille, kun otat muita lääkkeitä, sinulla on ollut allerginen reaktio tai ihovaurio auringonvalosta tai UV-valosta (näitä lääkkeitä ovat muut fibraatit ja tulehduskipulääke nimeltä ketoprofeeni)
- sinulla on maksa- tai sappirakkovaivoja
- sinulla on haimatulehdus (tulehtunut haima, joka aiheuttaa vatsakipua), joka ei ole aiheutunut veren suuresta rasvapitoisuudesta
- sinulla on keskivaikeita tai vaikeita munuaisvaivoja
- sinulla on ollut lihasvaivoja veressä olevien rasvojen määrää vähentävän hoidon, jomman kumman tämän lääkevalmisteen vaikuttavan aineen tai muun statiinihoidon (kuten atorvastatiini, pravastatiini tai rosuvastatiini) tai fibraattihoidon (kuten betsafibraatti tai gemfibrotsiili), aikana
- käytät jo seuraavia lääkkeitä:
  - danatsoli (keinotekoisesti valmistettu hormoni, jolla hoidetaan endometrioosia)
  - siklosporiini (lääke, jota annetaan usein elinsiirtopotilaille)
  - itrakonatsoli, ketokonatsoli, flukonatsoli tai posakonatsoli (sieni-infektiolääkkeitä)
  - HIV-proteaasin estäjät, kuten indinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri ja sakinaviiri (HIV-infektio- ja AIDS-lääkkeitä)
  - kobisistaatti (HIV-infektion hoidossa käytettävä lääke)
  - erytromysiini, klaritromysiini tai telitromysiini (bakteeri-infektiolääkkeet)
  - nefatsodoni (masennuslääke).
  - amiodaroni (epäsäännölliseen sykkeeseen käytettävä lääke) tai verapamiili (lääke korkeaan verenpaineeseen, sydänsairauteen liittyvään rintakipuun tai muihin sydänsairauksiin)
  - hepatiitti C -viruslääkkeitä, kuten elbasviiria, gratsopreviiria, glekapreviiria tai pibrentasviiria (käytetään hepatiitti C -virusinfektion hoitoon)
- sinua hoidetaan jo seuraavilla ja hoito jatkuu:
  - fibraatti (esim. gemfibrotsiili)
  - statiini (lääkkeet, joilla vähennetään veren rasvoja, esim. simvastatiini, atorvastatiini)
- olet alle 18-vuotias
- olet raskaana tai imetät.

Älä käytä Cholib-valmistetta, jos jokin yllä mainittu koskee sinua. Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Varoitukset ja varotoimet:

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen Cholib-valmisteen käyttöä, jos sinulla on jokin seuraavista:

- Sinulla on vajaatoimintainen kilpirauhanen (hypotyroidismi).
- Sinulle aiotaan tehdä leikkaus. Sinun täytyy ehkä lopettaa Cholib-valmisteen käyttö lyhyeksi ajaksi.
- Juot suuria määriä alkoholia (yli 21 annosta [210 ml] puhdasta alkoholia viikossa).
- Sinulla on rintakipua ja hengenahdistusta. Nämä voivat olla merkkejä veritulpasta keuhkoissa (keuhkoembolia).

- Sinulla on vaikea keuhkosairaus.
- Sinulla on munuaissairaus.
- Sinulla tai läheisellä perheenjäsenelläsi on perinnöllinen lihasongelma
- Otat tai olet viimeisten 7 päivän aikana ottanut tai sinulle on annettu lääkettä nimeltä fusidiinihappo (bakteeri-infektiolääke)
- jos käytät hepatiitti C -viruslääkkeitä, kuten elbasviiria tai gratsopreviiria (käytetään hepatiitti C -virusinfektion hoitoon).
- Jos sinulla on tai on ollut myastenia (sairaus, johon liittyy yleinen lihasheikkous, joissakin tapauksissa myös hengityslihaksissa) tai silmämyastenia (sairaus, joka aiheuttaa silmälihasheikkoutta), koska statiinit voivat joskus pahentaa sairautta tai johtaa myastenian puhkeamiseen (ks. kohta 4).

Jos jokin yllä mainituista koskee sinua, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, ennen kuin käytät Cholib-valmistetta. Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kerro myös lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinulla on jatkuvaa lihasheikkoutta. Lisätutkimukset ja -lääkitys voivat olla tarpeen sen diagnosoimiseksi ja hoitamiseksi.

Lääkärin on tarkastettava verikoe, ennen kuin aloitat Cholib-hoidon. Tällä tarkistetaan, kuinka hyvin maksasi toimii.

Lääkäri teettää sinulle ehkä verikokeita maksasi toiminnan tarkistamiseksi myös Cholib-hoidon aloittamisen jälkeen.

Kun saat tätä lääkettä, lääkäri seuraa sinua tarkasti, jos sinulla on diabetes tai vaara diabeteksen kehittymisestä. Sinulla on todennäköisesti diabeteksen kehittymisen vaara, jos sinulla on veresi sokeri- ja rasvapitoisuus on suuri, olet ylipainoinen ja sinulla on korkea verenpaine.

Lääkärin on ehkä tarkastettava verikoe lihastesi terveyden tarkistamiseksi ennen hoitoa ja sen aloittamisen jälkeen.

Lapset ja nuoret

Cholib-valmistetta ei saa antaa lapsille tai nuorille (alle 18-vuotiaille).

Muut lääkevalmisteet ja Cholib:

On erityisen tärkeää kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman lääkärinmääräystä saatavia lääkkeitä, kuten rohdosvalmisteita.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- danatsoli (keinotekoisesti valmistettu hormoni, jolla hoidetaan endometrioosia)
- siklosporiini (lääke, jota annetaan usein elinsiirtopotilaille)
- itrakonatsoli, ketokonatsoli, flukonatsoli tai posakonatsoli (sieni-infektiolääkkeitä)
- HIV-proteaasin estäjät, kuten indinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri ja sakinaviiri (HIV-infektio- ja AIDS-lääkkeitä)
- kobisistaatti (HIV-infektion hoidossa käytettävä lääke)
- elbasviiri, gratsopreviiri, glekapreviiri tai pibrentasviiri (käytetään hepatiitti C -virusinfektion hoitoon)
- erytromysiini, klaritromysiini tai telitromysiini (bakteeri-infektiolääkkeet)
- nefatsodoni (masennuslääke).
- amiodaroni (epäsäännölliseen sykkeeseen käytettävä lääke) tai verapamiili (lääke korkeaan verenpaineeseen, sydänsairauteen liittyvään rintakipuun tai muihin sydänsairauksiin)
- fibraatti (esim. fenofibraatti, gemfibrotsiili)

o statiini (esim. simvastatiini, atorvastatiini).

Älä käytä Cholib-valmistetta, jos jokin yllä mainittu koskee sinua. Tarkista lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä (Cholib-valmisteen ottaminen näiden lääkkeiden kanssa voi suurentaa lihasvaivojen vaaraa):

- suuri annos, vähintään 1 gramma vuorokaudessa, niasiinia (nikotiinihappoa) tai niasiinia sisältävää valmistetta (lääke, joka pienentää veren rasvapitoisuutta)
- kolkisiini (kihdin hoitoon käytetty lääke).

Älä ota fusidiinihappoa (bakteeri-infektiolääke), kun käytät tätä lääkettä.
Aiemmin mainittujen lääkkeiden lisäksi, kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään seuraavia lääkkeitä:

- antikoagulantit, kuten varfariini, fluindioni, fenprokumoni tai asenokumaroli (verihyytymiä estävät lääkkeet)
- pioglitatsoni (lääke diabeteksen hoitoon)
- rifampisiini (tuberkuloosin hoitoon käytetty lääke).

Jos jokin yllä mainituista koskee sinua, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, ennen kuin käytät Cholib-valmistetta. Tarkista lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Cholib ruuan ja juoman kanssa

Greippimehu sisältää yhtä tai useampaa ainesosaa, jotka muuttavat elimistön Cholib-valmisteen käsittelyä. Älä juo greippimehua Cholib-hoidon aikana, koska se voi suurentaa lihasongelmien vaaraa.

Raskaus ja imetys

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, et saa käyttää Cholib-valmistetta. Jos tulet raskaaksi Cholib-hoidon aikana, lopeta hoito välittömästi ja ota yhteyttä lääkäriin.
- Älä ota Cholib-valmistetta, jos imetät tai suunnittelet vauvan imettämistä, koska ei tiedetä, erittyykö lääke ihmisen rintamaitoon.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö:

Cholib-valmisteen ei odoteta vaikuttavan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. On kuitenkin otettava huomioon, että joillakin ihmisillä ilmenee pyörrytystä Cholib-valmisteen ottamisen jälkeen.

Tärkeää tietoa Cholib-valmisteen sisältämistä aineista

Cholib sisältää laktoosiksi ja sakkaroosiksi kutsuttuja sokereita. Jos lääkäri on kertonut sinulle, että sinulla on intoleranssi joillekin sokereille, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

Cholib sisältää soijalesitiiniä. Jos olet allerginen maapähkinälle tai soija- tai maapähkinäöljylle, älä käytä Cholib-valmistetta.

3. Miten Cholib-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri määrittää sinulle sopivan vahvuuden tilasi, nykyisen hoitosi ja henkilökohtaisen riskitilanteesi mukaan.
Tavallinen annos on yksi tabletti vuorokaudessa.
Voit ottaa Cholib-valmistetta ilman ruokaa tai ruoan kanssa.
Niele tabletti vesilasillisen kera.
Tablettia ei saa murskata tai pureskella.

Sinun täytyy jatkaa vähärasvaisen ruokavalion noudattamista tai muita toimia (esim. liikuntaa, painonpudotusta) Cholib-hoidon aikana.

Jos otat enemmän Cholib-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän Cholib-valmistetta kuin sinun pitäisi tai joku muu on ottanut lääkettäsi, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle tai ota yhteyttä lähimpään sairaalaan.

Jos unohdat ottaa Cholib-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin. Ota seuraava tabletti tavalliseen aikaan seuraavana päivänä. Jos olet huolissasi asiasta, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, Cholib-valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

- Selittämätön lihaskipu, aristus tai heikotus voi olla merkki lihasten vaurioitumisesta. Siten on otettava yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos näitä oireita ilmenee. Tämä johtuu siitä, että harvinaisissa tilanteissa on ilmennyt vakavia lihasongelmia, kuten lihasten vaurioitumista, joka aiheuttaa munuaisvaurion. Hyvin harvinaisissa tapauksissa on esiintynyt kuolemia. Verrattuna pelkästään fibraatin tai statiinin käyttöön, lihasten vaurioitumisen vaara suurenee, kun nämä kaksi lääkettä otetaan yhdessä, kuten Cholib-valmisteessa. Riski on suurempi naispotilailla tai vähintään 65-vuotiailla.

<u>Joillakin potilailla on ilmennyt seuraavia vakavia haittavaikutuksia fenofibraatti- tai simvastatiinihoidon aikana (jotka molemmat ovat Cholib-valmisteen vaikuttavia aineita):</u>

- yliherkkyys (allergiset reaktiot), kuten: kasvojen, kielen ja nielun turvotus, joka voi aiheuttaa hengitysvaikeuksia (angioedeema) (harvinainen)
- vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia tai heitehuimausta (anafylaksi) (hyvin harvinainen)
- yliherkkyysreaktio Cholib-valmisteeseen ja oireita kuten nivelkipua tai niveltulehdus, verisuonitulehdus, epätavalliset mustelmat, ihorakkulat ja turvotus, nokkosihottuma, ihon herkistyminen auringonvalolle, kuume, punoitus, hengenahdistus ja huonovointisuus, lupusta muistuttava sairaudenkuva (mukaan lukien ihottuma, nivelsairaudet ja vaikutukset valkosoluihin)
- krampit tai kivuliaat, aristavat tai heikot lihakset, lihasrepeämä – nämä voivat olla merkkejä lihastulehduksesta tai lihasten vaurioitumisesta, mikä voi aiheuttaa munuaisvaurion tai jopa kuoleman

- vatsakipu – tämä voi olla merkki haimatulehduksesta
- rintakipu ja hengenahdistus – nämä voivat olla merkkejä veritulpasta keuhkoissa (keuhkoembolia)
- säärten kipu, punoitus tai turvotus – nämä voivat olla merkkejä säären veritulpasta (syvästä laskimotukoksesta)
- ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus tai maksaentsyymiarvojen nousu – nämä voivat olla merkkejä maksatulehduksesta (hepatiitti ja maksan vajaatoiminta)
- ihon lisääntynyt herkistyminen auringonvalolle, aurinkolampuille ja solariumeille
- ihottuma tai haavaumat suussa (likenoidi lääkeaineihottuma).

Jos jokin edellä luetelluista vakavista haittavaikutuksista ilmenee, lopeta Cholib-valmisteen käyttö ja kerro välittömästi lääkärille tai mene lähimmän sairaalan ensiapuun – saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa.

Joillakin potilailla on ilmennyt seuraavia haittavaikutuksia Cholib-, fenofibraatti- tai simvastatiinihoidon aikana:

<u>Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi ilmetä useammalla kuin yhdellä 10 potilaasta):</u>

- veren kreatiniinipitoisuuden kasvu (munuaisten erittämä aine)
- veren homokysteiinipitoisuuden kasvu (veren aminohappo – jos sitä on liikaa veressä, siihen liittyy suurempi sepelvaltimotaudin, aivoverenkiertohäiriön ja ääreisverisuoniston verisuonisairauksien vaara, vaikkakaan syy-seuraussuhdetta ei ole varmistettu)

<u>Yleiset haittavaikutukset (voi ilmetä enintään yhdellä 10 potilaasta):</u>

- verihiutalemäärän nousu
- maksan toimintakoearvojen nousu (transaminaasit)
- ruoansulatusvaivat (vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja ilmavaivat)
- ylähengitystieinfektio

<u>Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi ilmetä enintään yhdellä 100 potilaasta):</u>

- lihasongelmat
- sappikivet
- ihottuma, kutina, punoittavat iholaikut
- päänsärky
- seksuaalitoimintojen ongelmat

<u>Harvinaiset haittavaikutukset (voi ilmetä enintään yhdellä 1 000 potilaasta):</u>

- punasolujen alhainen määrä (anemia)
- tunnottomuus tai heikkous käsivarsissa ja säärissä
- sekavuus
- pyörrytys
- väsymys
- urean (munuaisten tuottama yhdiste) määrän lisääntyminen veressä, mikä näkyy verikokeissa
- gammaglutamyylitransferaasin (maksan tuottama yhdiste) määrän lisääntyminen veressä, mikä näkyy verikokeissa
- alkalisen fosfataasin (sappijärjestelmän tuottama yhdiste) määrän lisääntyminen veressä, mikä näkyy verikokeissa
- kreatiinifosfokinaasin (lihasten tuottama yhdiste) määrän lisääntyminen veressä, mikä näkyy verikokeissa
- hemoglobiiniarvon lasku (kuljettaa happea veressä) ja valkosolumäärän lasku, mikä näkyy verikokeissa

- nukkumisvaikeudet
- muistin heikkeneminen tai muistamattomuus
- hiustenlähtö
- ummetus
- ruoansulatusvaivat
- hämärtynyt näkö; näön heikkeneminen

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (voi ilmetä enintään yhdellä 10 000 potilaasta):
- gynekomastia (rintojen suureneminen miehillä)

Seuraavia haittavaikutuksia on myös ilmoitettu, mutta esiintymistiheyttä ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella (esiintymistiheyttä ei tunneta):

- vaikea allerginen ihottuma, johon liittyy rakkuloita
- sappikivet, kuten koliikki, sappitiehyissä olevien kivien takia, sappitiehytinfektio tai sappirakkoinfektio
- diabetes mellitus
- erektiohäiriöt
- masennus
- unihäiriöt, mukaan lukien painajaiset
- tietty keuhkosairaus, johon liittyy hengitysvaikeuksia (interstitiaalinen keuhkosairaus)
- jatkuva lihasheikkous
- glykosyloituneen hemoglobiinin ja veren glukoosimäärän nousu (veren glukoosinhallinnan merkkiaineita diabetes mellituksessa), mikä näkyy verikokeissa
- myasthenia gravis (sairaus, joka aiheuttaa yleistä lihasheikkoutta, joissakin tapauksissa myös hengityslihaksissa). Silmämyastenia (silmän lihasten heikkoutta aiheuttava sairaus). Keskustele lääkärin kanssa, jos käsivarsissasi tai jaloissasi ilmenee heikkoutta, joka pahenee liikkumisjaksojen jälkeen, näet kahtena tai silmäluomesi roikkuu tai sinulla on nielemisvaikeuksia tai hengenahdistusta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Cholib-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Cholib sisältää

Vaikuttavat aineet ovat fenofibraatti ja simvastatiini. Yksi tabletti sisältää 145 mg fenofibraattia ja 40 mg simvastatiinia.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Muut aineet ovat

Tabletin ydin:
butyylihydroksianisoli (E320), laktoosimonohydraatti, natriumlauryylisulfaatti, tärkkelys, esigelatinoitu (maissi), dokusaattinatrium, sakkaroosi, sitruunahappomonohydraatti (E330), hypromelloosi (E464), krospovidoni (E1202), magnesiumstearaatti (E572), silikonoitu mikrokiteinen selluloosa (sisältää mikrokiteistä selluloosaa ja vedetöntä kolloidia piidioksidia) askorbiinihappo (E300).

Kalvopäällyste:
osittain hydrolysoitu poly(vinyylialkoholi) (E1203), titaanidioksidi (E171), talkki (E553b), lesitiini (saatu soijapavusta [E322]), ksantaanikumi (E415), punainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Soikea, kaksoiskupera tiilenpunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on viistetyt reunat sekä kaiverrus 145/40 toisella puolella. Tabletin halkaisijan mitat ovat suunnilleen 19,3 x 9,3 mm ja paino noin 840 mg.

Tabletit ovat pahvilaatikoissa, joissa on 10, 30 tai 90 tabletin läpipainopakkaukset.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:
Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irlanti

Valmistaja:
Mylan Laboratories SAS, Route de Belleville - Lieu-dit Maillard, 01400 Châtillon-sur-Chalaronne - Ranska.
Mylan Hungary Kft., Mylan utca 1, Komárom 2900, Unkari
Astrea Fontaine, Site De Fontaine, Rue Des Pres Potets, Fontaine Les Dijon, 21121, Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

България
Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 4455 400

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: + 43 1 863 90

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

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

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

Danmark
Viatris ApS
Tlf. +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ.: +30 2100 100 002

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
+34 900 102 712

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

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

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: + 371 67 605 580

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 52 051 288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tel/Tél: + 32 2 658 6100

Magyarország
Viatris Healthcare Kft
Tel: +36 1 465 2100

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

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

Portugal
Viatris Healthcare, Lda.
Tel : +351 214 127 200

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

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 (0)123 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 8 630 19 00

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK/VVVV}>.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta http://www.ema.europa.eu.