PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Cholib 145 mg/20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 145 mg fenofibrata i 20 mg simvastatina.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:
Jedna filmom obložena tableta sadrži 160,1 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata), 145 mg saharoze, 0,7 mg lecitina (iz soje (E322)) i 0,17 mg bojila sunset yellow FCF (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Ovalna, bikonveksna, žućkastosmeđa, filmom obložena tableta s kosim rubovima i oznakom 145/20 na jednoj strani. Dimenzije su približno 19,3 × 9,3 mm u promjeru, a masa tablete je oko 734 mg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cholib je indiciran kao dodatna terapija dijeti i tjelovježbi u odraslih bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom s miješanom dislipidemijom radi smanjivanja razina triglicerida i povećavanja razina HDL-C-a kada su razine LDL-C-a odgovarajuće kontrolirane s odgovarajućom dozom monoterapije simvastatinom.

4.2 Doziranje i način primjene

Sekundarni uzroci hiperlipidemije, kao što je nekontrolirana šećerna bolest tipa 2, hipotireoza, nefrotski sindrom, disproteinemija, opstruktivna bolest jetre, farmakološko liječenje (poput peroralnih estrogena) i alkoholizam moraju se odgovarajuće liječiti prije razmatranja terapije Cholibom, a bolesnici se moraju staviti na standardnu dijetu za snižavanje kolesterola i triglicerida koju trebaju nastaviti tijekom liječenja.

Doziranje
Preporučena doza je jedna tableta dnevno. Treba izbjegavati sok od grejpa (vidjeti dio 4.5).

Potrebno je pratiti odgovor na terapiju određivanjem vrijednosti lipida u serumu (ukupni kolesterol (UK), LDL-C, trigliceridi (TG)).

Stariji bolesnici (≥65 godina starosti)
Nije potrebna prilagodba doze. Preporučuje se uobičajena doza, osim kod smanjene funkcije bubrega s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije <60 ml/min/1,73 m^2 gdje je Cholib kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega
Cholib je kontraindiciran u bolesnika s umjerenom do teškom insuficijencijom bubrega čija je procijenjena brzina glomerularne filtracije <60 ml/min/1,73 m^2 (vidjeti dio 4.3).

Cholib se mora koristiti s oprezom u bolesnika s blagom insuficijencijom bubrega čija je procijenjena brzina glomerularne filtracije 60 do 89 ml/min/1,73 m^2 (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre
Cholib nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i stoga je kontraindiciran u toj populaciji (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija
Cholib je kontraindiciran u djece i adolescenata u dobi do 18 godina (vidjeti dio 4.3).

Istodobno primijenjeni lijekovi
U bolesnika koji istodobno s lijekom Cholib uzimaju lijekove koji sadrže elbasvir ili grazoprevir doza simvastatina ne bi smjela prelaziti 20 mg dnevno. (Vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.)

Način primjene
Svaku tabletu treba progutati cijelu s čašom vode. Tablete se ne smiju zdrobiti ili žvakati. Mogu se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari, kikiriki, soju ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (također vidjeti dio 4.4)
- Poznata fotoalergija ili fototoksična reakcija tijekom liječenja fibratima ili ketoprofenom
- Aktivna bolest jetre ili neobjašnjena stalna povišenja transaminaza u serumu
- Poznata bolest žučnog mjehura
- Kronični ili akutni pankreatitis, osim u slučaju akutnog pankreatitisa zbog teške hipertrigliceridemije
- Umjerena do teška insuficijencija bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije <60 ml/min/1,73 m^2)
- Istodobna primjena potentnih inhibitora CYP3A4 (lijekovi koji povećavaju AUC približno 5 puta ili više) (npr. itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, inhibitori proteaze HIV-a (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, nefazodon i lijekovi koji sadrže kobicistat) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
- Istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira (vidjeti dio 4.5)
- Pedijatrijska populacija (u dobi do 18 godina)
- Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6)
- Miopatija i/ili rabdomioliza sa statinima i/ili fibratima ili potvrđeno povišenje kreatin-fosfokinaze preko 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) pri prethodnom liječenju statinom u osobnoj anamnezi (vidjeti dio 4.4)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mišići
Prijavljena je toksičnost skeletne muskulature, uključujući rijetke slučajeve rabdomiolize sa ili bez zatajenja bubrega pri primjeni lijekova za snižavanje lipida poput fibrata i statina. Poznato je da je rizik od miopatije sa statinima i fibratima povezan s dozom svake komponente i s vrstom fibrata.

Smanjena funkcija transportnih proteina

Smanjena funkcija jetrenih transportnih proteina OATP (polipeptidni transporter anorganskih aniona) može povećati sistemsku izloženost simvastatinu i povećati rizik od miopatije i rabdomiolize. Smanjena funkcija se može pojaviti kao rezultat inhibicije lijekovima koji stupaju u interakciju (npr. ciklosporin) ili u bolesnika koji su nositelji genotipa SLCO1B1 c.521T>C.

Bolesnici koji su nositelji alela (c.521T>C) gena SLCO1B1, koji kodira manje aktivni protein OATP1B1, imaju povećanu sistemsku izloženost simvastatinu i povećani rizik od miopatije. Rizik od

miopatije povezane uz visoku dozu (80 mg) simvastatina iznosi općenito oko 1 %, bez genetskog testiranja. Na temelju rezultata ispitivanja SEARCH, nositelji homozigotnog alela C (koji se još nazivaju CC) liječeni s 80 mg imaju 15%-tni rizik od javljanja miopatije unutar jedne godine, dok je u nositelja heterozigotnog alela C (CT) rizik 1,5%. Odgovarajući rizik je 0,3% u bolesnika s najčešćim genotipom (TT) (vidjeti dio 5.2).

Imunosno posredovana nekrotizirajuća miopatija

Povezano s primjenom statina zabilježene su rijetke prijave imunosno posredovane nekrotizirajuće miopatije (eng. *Immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM), vrste autoimune miopatije. IMNM je karakterizirana: slabošću proksimalnih mišića i povišenim razinama kreatin kinaze u serumu, koje se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom; pozitivnim nalazom na anti-HMG-CoA reduktaza protutijela; nekrotizirajućom miopatijom u bioptatu mišića; i poboljšanjem stanja primjenom imunosupresivnih lijekovima. Možda će biti potrebna dodatna neuromuskularna i serološka ispitivanja. Može biti potrebno liječenje imunosupresivnim lijekovima. Pažljivo razmotrite rizik od IMNM-a prije početka liječenja drugim statinom. Ako se započinje liječenje drugim statinom, pratite bolesnika na znakove i simptome IMNM-a.

Mjere za smanjivanje rizika od miopatije uzrokovane interakcijama s drugim lijekovima

Rizik od mišićne toksičnosti može se povećati ako se Cholib primjenjuje istodobno s drugim fibratom, statinom, niacinom, fusidatnom kiselinom ili drugim specifičnim lijekovima (za specifične interakcije vidjeti dio 4.5). Liječnici koji razmatraju kombiniranu terapiju Cholibom i hipolipemičnim dozama (≥1 g/dan) niacina (nikotinske kiseline) ili lijekovima koji sadrže niacin trebaju pažljivo razmotriti moguće koristi i rizike te pažljivo pratiti bolesnike na bilo koje znakove i simptome boli, osjetljivosti ili slabosti mišića, naročito tijekom početnih mjeseci terapije i pri povećanju doze bilo kojeg lijeka.

Rizik od miopatije i rabdomiolize značajno se povećava kod istodobne primjene simvastatina s potentnim inhibitorima (CYP) 3A4 (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Simvastatin je supstrat proteina rezistencije na rak dojke (eng. *Breast Cancer Resistant Protein*, BCRP) koji je efluksni transportni protein. Istodobna primjena lijekova koji su inhibitori BCRP-a (npr. elbasvir i grazoprevir) može dovesti do povećane koncentracije simvastina u plazmi i povećanog rizika od miopatije, stoga treba razmotriti prilagodbu doze simvastina ovisno o propisanoj dozi. Istodobna primjena elbasvira i grazoprevira sa simvastatinom nije ispitivana, no ipak doza simvastatina ne bi smjela prelaziti 20 mg dnevno u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji sadrže elbasvir ili grazoprevir (vidjeti dio 4.5).

Rizik od miopatije raste s povećanjem inhibitorne aktivnosti HMG Co-A reduktaze u plazmi (npr. povišene razine simvastatina i simvastatinske kiseline u plazmi), što može biti djelomično uzrokovano interakcijom s lijekovima koji ometaju metabolizam simvastatina i/ili putove transportnih proteina (vidjeti dio 4.5).

Cholib se ne smije istodobno primijeniti s fusidatnom kiselinom. U bolesnika koji su primali statin u kombinaciji s fusidatnom kiselinom (vidjeti dio 4.5) prijavljena je rabdomioliza (uključujući nekoliko smrtnih ishoda). U bolesnika kod kojih se sistemska primjena fusidatne kiseline smatra neophodnom, potrebno je prekinuti liječenje statinom sve dok traje liječenje fusidatnom kiselinom. Bolesnika je potrebno savjetovati da odmah zatraži liječnički savjet ako osjete simptome slabosti, boli ili osjetljivosti mišića.

Terapija statinom smije se ponovo nastaviti nakon sedam dana od zadnje doze fusidatne kiseline. U iznimnim okolnostima, kada je potrebna produžena sistemska primjena fusidatne kiseline, npr. za liječenje teških infekcija, potreba za istodobnom primjenom lijeka Cholib i fusidatne kiseline mora se razmotriti za svaki pojedini slučaj i pod strogim liječničkim nadzorom.

Slučajevi miopatije i/ili rabdomiolize prijavljeni su kod istodobne primjene inhibitora HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatina) i daptomicina. Potreban je oprez u slučaju propisivanja inhibitora

HMG-CoA reduktaze u kombinaciji s daptomicinom, jer bilo koji od tih lijekova može uzrokovati miopatiju i/ili rabdomiolizu kad se primjenjuje sam. Potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene lijeka Cholib u bolesnika koji uzimaju daptomicin osim ako su koristi istodobne primjene veće od rizika. Vidjeti informacije o propisivanju daptomicina za više informacija o ovoj potencijalnoj interakciji s inhibitorima HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatinom) i daljnje smjernice za praćenje (vidjeti dio 4.5.).

Mjerenje kreatin kinaze
Kreatin kinazu ne treba mjeriti nakon iscrpljujuće tjelovježbe ili u prisutnosti bilo kojeg mogućeg drugog uzroka povišenja kreatin kinaze jer to otežava tumačenje vrijednosti. Ako su početne vrijednosti kreatin kinaze značajno povišene (>5 x GGN), potrebno je ponovno izmjeriti razine unutar 5 do 7 dana radi potvrđivanja rezultata.

Prije liječenja
Potrebno je savjetovati sve bolesnike koji započinju terapiju, ili čija je doza simvastatina povećana, na rizik od miopatije i reći im da odmah prijave bilo koju neobjašnjivu bol, osjetljivost ili slabost mišića.

Nužan je oprez u bolesnika s predisponirajućim faktorima za rabdomiolizu. Radi utvrđivanja referentne početne vrijednosti, u sljedećim je situacijama potrebno izmjeriti razinu kreatin kinaze prije početka liječenja:

- Starije osobe ≥65 godina
- Ženski spol
- Oštećenje funkcije bubrega
- Nekontrolirana hipotireoza
- Hipoalbuminemija
- Nasljedni mišićni poremećaji u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi
- Prethodna mišićna toksičnost sa statinom ili fibratom
- Alkoholizam

U takvim situacijama mora se razmotriti rizik liječenja u odnosu na moguću korist i preporučuje se kliničko praćenje.

Radi utvrđivanja referentne početne vrijednosti, potrebno je izmjeriti razine kreatin fosfokinaze i preporučuje se kliničko praćenje.

Ako je bolesnik prethodno imao mišićni poremećaj na fibrat ili statin, liječenje drugim lijekom iste klase smije se započeti samo uz oprez. Ako su početne razine kreatin kinaze značajno povišene (>5 x GGN), liječenje se ne smije započeti.

Ako se iz bilo kojeg drugog razloga sumnja na miopatiju, potrebno je prekinuti liječenje.

Terapiju Cholibom treba privremeno prekinuti nekoliko dana prije velikog elektivnog kirurškog zahvata i nakon svakog većeg medicinskog ili kirurškog stanja.

<u>Poremećaji jetre</u>
Prijavljena su povišenja razina transaminaza u nekih bolesnika liječenih simvastatinom ili fenofibratom. U većini slučajeva ta povišenja su bila prolazna, manja i asimptomatska bez potrebe za prekidom liječenja.

Potrebno je pratiti razine transaminaza prije početka liječenja, svaka 3 mjeseca tijekom prvih 12 mjeseci liječenja i perodično nakon toga. Potrebno je obratiti pažnju na bolesnike koji razviju povišenje razina transaminaza, a terapiju treba prekinuti ako je povišenje razina aspartat-aminotransferaze (AST), također poznata i kao serumska glutamat-oksaloacetat transaminaza (SGOT), i alanin-aminotransferaze (ALT), također poznata i kao serumska glutamat-piruvat-transaminaza (SGPT), preko 3 puta iznad raspona gornje granice normale.

Kada se pojave simptomi koji ukazuju na hepatitis (npr. žutica, svrbež) i dijagnozu potvrde laboratorijski testovi, potrebno je prekinuti terapiju Cholibom.

Cholib potrebno je primjenjivati s oprezom u bolesnika koji konzumiraju znatne količine alkohola.

Pankreatitis
Pankreatitis je prijavljen u bolesnika koji su uzimali fenofibrat (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8). Razlog može biti izostanak djelotvornosti u bolesnika s teškom hipertrigliceridemijom, izazvano povišenje enzima gušterače ili sekundarno zbog začepljenja žučovoda žučnim kamencima ili pijeskom.

Bubrežna funkcija
Cholib je kontraindiciran kod umjerenog do teškog oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3).

Cholib se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagom insuficijencijom bubrega čija je procijenjena brzina glomerularne filtracije 60 do 89 ml/min/1,73 m^2 (vidjeti dio 4.2).

Reverzibilna povišenja serumskog kreatinina prijavljena su u bolesnika koji su primali fenofibrat kao monoterapiju ili uz istodobnu primjenu statina. Općenito su povišenja serumskog kreatinina bila stabilna tijekom vremena i nije bilo dokaza o njegovim daljnjim povišenjima kod dugotrajne terapije, a vrijednosti su se vratile na početne nakon prekida liječenja.

Tijekom kliničkih ispitivanja, 10% bolesnika imalo je povišenje kreatinina u odnosu na početnu vrijednost veće od 30 µmol/l kada je fenofibrat istodobno primijenjen uz simvastatin, naspram 4,4% bolesnika na monoterapiji statinom. 0,3% bolesnika koji su istodobno primali navedene lijekove imalo je klinički značajna povišenja kreatinina do vrijednosti >200 µmol/l.

Liječenje se mora prekinuti kada je razina kreatinina 50% iznad gornje granice normale. Preporučuje se mjeriti kreatinin tijekom prva 3 mjeseca nakon početka liječenja, i periodično nakon toga.

Intersticijska bolest pluća
Slučajevi intersticijske bolesti pluća prijavljeni su s nekim statinima i s fenofibratom, naročito kod dugotrajne terapije (vidjeti dio 4.8). Njezine pojavne značajke uključuju dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje općeg zdravlja (umor, gubitak težine i vrućica). Ako postoji sumnja da je bolesnik razvio intersticijsku bolest pluća, potrebno je prekinuti terapiju Cholibom.

Šećerna bolest
Neki dokazi ukazuju da statini kao skupina lijekova povisuju glukozu u krvi, a u nekih bolesnika, s visokim rizikom od razvoja šećerne bolesti, mogu prouzročiti razinu hiperglikemije kod koje je prikladno propisano zbrinjavanje šećerne bolesti. Rizik je, međutim, manji od koristi statina u smanjivanju vaskularnog rizika, stoga to ne smije biti razlog za prekid liječenja statinom. Rizični bolesnici (glukoza natašte 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m^2, povišeni trigliceridi, hipertenzija) moraju biti praćeni klinički i biokemijski prema nacionalnim smjernicama.

Venski tromboembolijski događaji
U ispitivanju FIELD, prijavljeno je statistički značajno povišenje u incidenciji plućne embolije (0,7% u placebo skupini naspram 1,1% u skupini fenofibrata; p = 0,022) i statistički neznačajno povećanje duboke venske tromboze (placebo 1,0% 48/4900 bolesnika) naspram fenofibrata 1,4% (67/4895); p = 0,074. Povećani rizik venskih trombotičnih događaja može biti povezan s povećanom razinom homocisteina, faktorom rizika za nastanak tromboze i drugim neidentificiranim faktorima. Klinički značaj navedenog nije jasan. Stoga je nužan oprez u bolesnika koji imaju plućnu emboliju u anamnezi.

Miastenija gravis
U nekoliko je slučajeva zabilježeno da statini induciraju de novo ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8). Primjenu lijeka Cholib potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

Pomoćne tvari
Budući da ovaj lijek sadrži laktozu, bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i -galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Budući da lijek sadrži saharozu, bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i -galaktoze ili insuficijencijom sukroza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži bojilo sunset yellow FCF (E110) koje može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s Cholibom.

Interakcije značajne za monoterapije
Inhibitori CYP 3A4
Simvastatin je supstrat citokroma P450 3A4.

Više mehanizama može doprinijeti mogućim interakcijama s inhibitorima HMG Co-A reduktaze. Lijekovi ili biljni pripravci koji inhibiraju određene enzime (npr. CYP3A4) i/ili putove transportnih proteina (npr. OATP1B) mogu povećati koncentracije simvastatina i simvastatinske kiseline u plazmi i dovesti do povećanog rizika od miopatije/rabdomiolize.

Potentni inhibitori citokroma P450 3A4 povećavaju rizik od miopatije i rabdomiolize povećavajući koncentraciju inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze u plazmi tijekom terapije simvastatinom. Takvi inhibitori uključuju itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, inhibitore proteaze HIV-a (npr. nelfinavir), kobicistat i nefazodon.

Kontraindicirana je kombinacija s itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, inhibitorima proteaze HIV-a (npr. nelfinavir), kobicistat, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom i nefazodonom (vidjeti dio 4.3). Ako ne možete izbjeći liječenje itrakonazolom, ketokonazolom, pozakonazolom, eritromicinom, klaritromicinom ili telitromicinom, potrebno je obustaviti terapiju Cholibom tijekom trajanja liječenja. Nužan je oprez kada se Cholib kombinira s određenim drugim manje potentnim inhibitorima CYP 3A4: flukonazol, verapamil, ili diltiazem (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Proučite informacije o propisivanju svih lijekova koji se uzimaju istodobno kako biste dobili više informacija o njihovim mogućim interakcijama sa simvastatinom i/ili potencijalu za utjecaj na enzime ili transportne proteine, te o mogućim prilagodbama doze i režima doziranja.

Danazol
Rizik od miopatije i rabdomiolize povećan je kod istodobne primjene danazola sa simvastatinom. U bolesnika koji uzimaju danazol, doza simvastatina ne smije prijeći 10 mg dnevno. Stoga je istodobna primjena Choliba s danazolom kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Ciklosporin
Rizik od miopatije/rabdomiolize povećan je kod istodobne primjene ciklosporina sa simvastatinom. Iako mehanizam nije posve jasan, pokazalo se da ciklosporin povećava izloženost u plazmi (AUC) simvastatinskoj kiselini, a pretpostavlja se djelomično zbog inhibicije CYP 3A4 i OATP-1B1 transportera. Budući da doza simvastatina ne smije prijeći 10 mg dnevno u bolesnika koji uzimaju ciklosporin, istodobna primjena Choliba sa ciklosporinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Amiodaron, amlodipin, diltiazem i verapamil
Rizik od miopatije i rabdomiolize povećan je kod istodobne primjene amiodarona, amlodipina, diltiazema ili verapamila sa simvastatinom 40 mg dnevno.

U kliničkom ispitivanju, miopatija je prijavljena u 6% bolesnika koji su primali simvastatin 80 mg i amiodaron, naspram 0,4% u bolesnika koji su primali samo simvastatin 80 mg.

Istodobna primjena amlodipina i simvastatina uzrokovala je povećanje izloženosti simvastatinskoj kiselini od 1,6 puta.

Istodobna primjena diltiazema i simvastatina uzrokovala je povećanje izloženosti simvastatinskoj kiselini od 2,7 puta, a pretpostavlja se zbog inhibicije CYP 3A4.

Istodobna primjena verapamila i simvastatina rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinskoj kiselini u plazmi od 2,3 puta, a pretpostavlja se djelomično zbog inhibicije CYP 3A4.

Stoga doza Choliba ne smije prijeći 145 mg/20 mg dnevno u bolesnika koji uzimaju amiodaron, amlodipin, diltiazem ili verapamil.

Inhibitori proteina rezistencije na rak dojke (BCRP)
Istodobna primjena lijekova koji su inhibitori BCRP-a, uključujući lijekove koji sadrže elbasvir ili grazoprevir, može dovesti do povećane koncentracije simvastatina u plazmi te povećanog rizika od miopatije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu simvastatina i ribocikliba.

Ne preporučuje se istodobna primjena simvastatina i palbocikliba jer bi mogla povećati rizik od rabdomiolize.

Drugi statini i fibrati
Gemfibrozil povećava AUC simvastatinske kiseline za 1,9 puta, vjerojatno zbog inhibicije glukuronidacijskog puta. Rizik od miopatije i rabdomiolize značajno je povećan kod istodobne primjene gemfibrozila sa simvastatinom. Rizik od rabdomiolize također je povećan u bolesnika koji istodobno primaju druge fibrate ili statine. Stoga je istodobna primjena Choliba s gemfibrozilom, drugim fibratima ili statinima kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Niacin (nikotinska kiselina)
Slučajevi miopatije/rabdomiolize povezani su s istodobnom primjenom statina i niacina (nikotinske kiseline) pri hipolipemičnim dozama (≥1 g/dan), a poznato je da niacin i statini mogu uzrokovati miopatiju kada se primjenjuju pojedinačno.

Liječnici koji razmatraju kombiniranu terapiju Cholibom i hipolipemičnim dozama (≥1 g/dan) niacina (nikotinske kiseline) ili lijekovima koji sadrže niacin trebaju pažljivo odvagnuti moguće koristi i rizike te pažljivo pratiti bolesnike na bilo koje znakove i simptome boli, osjetljivosti ili slabosti mišića, naročito tijekom početnih mjeseci terapije i kada se povećava doza bilo kojeg lijeka.

Fusidatna kiselina
Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, može biti povećan kod istodobne primjene sistemske fusidatne kiseline sa statinima. Istodobna primjena te kombinacije može uzrokovati povećanu koncentraciiju oba lijeka u plazmi. Mehanizam ove interakcije (bilo da je farmakodinamički ili farmakokinetički, ili oboje) još nije poznat. U bolesnika koji su primali tu kombinaciju bilo je prijava rabdomiolize (uključujući nekoliko smrtnih ishoda).

Ako je neophodno liječenje fusidatnom kiselinom, liječenje Cholibom mora se prekinuti tijekom trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. (također vidjeti dio 4.4).

Sok od grejpa
Sok od grejpa inhibira CYP 3A4. Istodobni unos velikih količina (više od 1 litre dnevno) soka od grejpa i simvastatina rezultiralo je povećanjem izloženosti simvastatinskoj kiselini od 7 puta u plazmi. Unos 240 ml soka od grejpa ujutro i simvastatina navečer također je rezultirao povećanjem izloženosti simvastatinskoj kiselini od 1,9 puta u plazmi. Zato je potrebno izbjegavati unos soka od grejpa tijekom liječenja Cholibom.

Kolhicin
U bolesnika s insuficijancijom bubrega, kod istodobne primjene kolhicina i simvastatina prijavljene su miopatija i rabdomioliza. Stoga se savjetuje pažljivo kliničko praćenje takvih bolesnika kada uzimaju kolhicin i Cholib.

Daptomicin
Potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene simvastatina u bolesnika koji uzimaju daptomicin osim ako su koristi istodobne primjene veće od rizika (vidjeti dio 4.4).

Antagonisti vitamina K
Fenofibrat i simvastatin povećavaju učinke antagonista vitamina K i mogu povećati rizik od krvarenja. Preporučuje se smanjenje doze tih peroralnih antikoagulansa za oko jednu trećinu na početku liječenja i zatim njena postepena prilagodba po potrebi prema praćenju Međunarodnog normaliziranog omjera (INR). Potrebno je odrediti INR prije početka liječenja Cholibom i zatim dovoljno često tijekom početka terapije kako bi se osiguralo da nema značajne promjene INR-a. Jednom kada je stabilni INR dokumentiran, može se pratiti u razmacima koji se obično preporučuju kod bolesnika koji uzimaju te peroralne antikoagulanse. Ako se doza Choliba promijeni ili prekine liječenje, potrebno je ponoviti isti postupak. Terapija Cholibom nije povezana s krvarenjem u bolesnika koji ne uzimaju antikoagulanse.

Glitazoni
Tijekom istodobne primjene fenofibrata i glitazona, prijavljeno je nekoliko slučajeva reverzibilnog paradoksalnog smanjenja HDL-C-a. Stoga se preporučuje praćenje HDL-C-a ako se Cholib istodobno primjenjuje s glitazonom i prekid jedne od terapija ako je HDL-C prenizak.

Rifampicin
Budući da je rifampicin potentni induktor CYP 3A4 koji interferira s metabolizmom simvastatina, kod bolesnika koji započinju dugotrajnu terapiju rifampicinom (npr. liječenje tuberkuloze) može doći do gubitka djelotvornosti simvastatina. U normalnih dobrovoljaca, izloženost simvastatinskoj kiselini u plazmi smanjena je za 93% kod istodobne primjene rifampicina.

<u>Učinci na farmakokinetiku drugih lijekova</u>
Fenofibrat i simvastatin nisu inhibitori ni induktori CYP 3A4. Stoga se ne očekuje da će Cholib utjecati na koncentracije lijekova u plazmi koji se metaboliziraju putem CYP 3A4.

Fenofibrat i simvastatin nisu inhibitori CYP 2D6, CYP 2E1 ili CYP 1A2. Fenofibrat je blagi do umjeren inhibitor CYP 2C9 i slabi inhibitor CYP 2C19 i CYP 2A6.

Bolesnici koji primaju istodobno Cholib i lijekove metabolizirane putem CYP 2C19, CYP 2A6 ili naročito CYP 2C9 s uskim terapijskim indeksom moraju biti pažljivo praćeni i, ako je potrebno, preporučuje se prilagodba doze tih lijekova.

<u>Interakcije između simvastatina i fenofibrata</u>
Učinci ponovljene primjene fenofibrata na farmakokinetiku jednokratnih ili višestrukih doza simvastatina istraženi su u dvjema malim ispitivanjima (n = 12) nakon kojih je uslijedilo jedno veće ispitivanje (n = 85) na zdravim ispitanicima.

U jednom ispitivanju AUC simvastatinske kiseline (SVA), glavnog aktivnog metabolita simvastatina, bio je smanjen za 42% (90% CI 24% – 56%) kada je jednokratna doza od 40 mg simvastatina kombinirana s ponovljenom primjenom 160 mg fenofibrata. U drugom ispitivanju [Bergman et al, 2004] ponovljena istodobna primjena 80 mg simvastatina i 160 mg fenofibrata dovela je do

smanjenja AUC-a SVA-a za 36% (90% CI 30% – 42%). U većem ispitivanju opaženo je smanjenje AUC-a SVA-a za 21% (90% CI 14% – 27%) nakon ponovljene istodobne primjene 40 mg simvastatina i 145 mg fenofibrata navečer. To nije bilo značajno različito od smanjenja AUC-a SVA-a za 29% (90% CI 22% – 35%) koje je opaženo kada je istodobna primjena bila u razmaku od 12 sati: 40 mg simvastatina navečer i 145 mg fenofibrata ujutro.

Nije istraživano ima li fenofibrat učinak na druge aktivne metabolite simvastatina.

Točan mehanizam interakcije nije poznat. U dostupnim kliničkim podacima se ne smatra da se učinak na smanjenje LDL-C-a značajno razlikuje od monoterapije simvastatinom kada se LDL-C kontrolira na početku liječenja.

Ponovljena primjena 40 ili 80 mg simvastatina, najviše registrirane doze, nije utjecala na razine fenofibrične kiseline u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.

Preporuke za propisivanje lijekova s interakcijama sažete su u donjoj tablici (vidjeti također dijelove 4.2 i 4.3).

Lijekovi s interakcijama	**Preporuke za propisivanje**
Potentni inhibitori CYP 3A4: Itrakonazol Ketokonazol Flukonazol Pozakonazol Eritromicin Klaritromicin Telitromicin Inhibitori proteaze HIV-a (npr. nelfinavir) Nefazodon Kobicistat	Kontraindicirano s Cholibom
Danazol Ciklosporin	Kontraindicirano s Cholibom
Gemfibrozil, drugi statini i fibrati	Kontraindicirano s Cholibom
Amiodaron Verapamil Diltiazem Amlodipin	Ne smije se prekoračiti doza od jedne tablete lijeka Cholib 145 mg/20 mg dnevno, osim ako je klinička korist veća od rizika
Elbasvir Grazoprevir	Ne smije se prekoračiti doza od jedne tablete Cholib 145 mg/20 mg dnevno.
Glekaprevir Pibrentasvir	Kontraindicirano s Cholibom
Niacin (nikotinska kiselina) ≥1 g/dan	Izbjegavati s Cholibom osim ako su kliničke koristi veće od rizika Pratite bolesnike na bilo koje znakove i simptome boli, osjetljivosti ili slabosti mišića
Fusidatna kiselina	Mora se pažljivo pratiti bolesnike. Možda će biti potrebno razmotriti privremenu obustavu liječenja Cholibom
Sok od grejpa	Izbjegavati za vrijeme primjene Choliba
Antagonisti vitamina K	Prilagodite dozu ovih peroralnih antikoagulansa prema praćenju INR-a
Glitazoni	Pratite HDL-C i prekinite jednu od terapija (glitazon ili Cholib) ako je HDL-C prenizak

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Cholib
Budući da je simvastatin kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti u nastavku), Cholib je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Fenofibrat
Nema odgovarajućih podataka o primjeni fenofibrata kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su embriotoksične učinke pri rasponu doza koje izazivaju toksičnost za majku (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Stoga se fenofibrat smije koristiti tijekom trudnoće samo nakon pažljive procjene koristi/rizika.

Simvastatin
Simvastatin je kontraindiciran tijekom trudnoće. Sigurnost u trudnica nije utvrđena. Liječenje majke simvastatinom može smanjiti fetalne razine mevalonata, koji je prekursor biosinteze kolesterola. Iz tih razloga, simvastatin se ne smije primjenjivati u žena koje su trudne, pokušavaju zatrudnjeti ili sumnjaju da su trudne. Mora se obustaviti liječenje simvastatinom za vrijeme trajanja trudnoće ili dok se ne utvrdi da žena nije trudna.

Dojenje
Nije poznato izlučuju li se fenofibrat, simvastatin i/ili njihovi metaboliti u majčino mlijeko. Stoga je Cholib kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost
U životinja su opaženi reverzibilni učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3).
Nema kliničkih podataka o plodnosti uz primjenu Choliba.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Fenofibrat ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Nakon stavljanja lijeka u promet, rijetko je prijavljena omagalica. Potrebno je voditi računa o toj nuspojavi prilikom upravljanja vozilima ili rada na strojevima za vrijeme terapije Cholibom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Najčešće prijavljivane nuspojave tijekom liječenja Cholibom bile su povišenje kreatinina u krvi, infekcija gornjeg respiratornog trakta, povećanje broja trombocita, gastroenteritis i povišenje alanin- aminotransferaze.

Tablični popis nuspojava
Tijekom četiri dvostruko slijepa klinička ispitivanja u trajanju od 24 tjedna, 1237 bolesnika istodobno je liječeno fenofibratom i simvastatinom. U objedinjenoj analizi iz ta četiri ispitivanja, stopa prekida liječenja zbog liječenja nuspojava bila je 5,0% (51 ispitanika na 1012) nakon 12 tjedana liječenja fenofibratom i simvastatinom 145 mg/20 mg dnevno i 1,8% (4 ispitanika na 225) nakon 12 tjedana liječenja fenofibratom i simvastatinom 145 mg/40 mg dnevno.

Nuspojave koje su prijavljivane tijekom liječenja u bolesnika koji su istodobno primali fenofibrat i simvastatin navedeni su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Nuspojave Choliba u skladu su sa saznanjima o njegovim dvjema djelatnim tvarima: fenofibratu i simvastatinu.

Učestalosti nuspojava definirane su na sljedeći način: vrlo često (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10); manje često (≥1/1000 i <1/100); rijetko (≥1/10000 i <1/1000); vrlo rijetko (<1/10000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave opažene kod istodobne primjene fenofibrata i simvastatina (Cholib)

Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojave**	**Učestalost**
Infekcije i infestacije	Infekcija gornjeg respiratornog trakta, gastroenteritis	često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Povećanje broja trombocita	često
Poremećaji jetre i žuči	Povišenje alanin-aminotransferaze	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Dermatitis i ekcem	manje često
Pretrage	Povišenje kreatinina u krvi (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)	vrlo često

Opis odabranih nuspojava
Povišenje kreatinina u krvi: 10% bolesnika imalo je povišenje kreatinina u odnosu na početnu vrijednost veće od 30 µmol/l kada je fenofibrat istodobno primijenjen sa simvastatinom, naspram 4,4% bolesnika na monoterapiji statinom. 0,3% bolesnika koji su istodobno primali navedene lijekove imalo je klinički značajna povišenja kreatinina do vrijednosti >200 µmol/l.

Dodatne informacije o pojedinačnim djelatnim tvarima u fiksnoj kombinaciji doze
Dodatne nuspojave povezane uz primjenu lijekova koji sadrže simvastatin ili fenofibrat opažene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet koje bi se mogle pojaviti s Cholibom navedene su u nastavku. Kategorije učestalosti temelje se na informacijama dostupnim iz Sažetaka opisa svojstava lijeka simvastatina i fenofibrata koji su dostupni u EU.

Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojave (fenofibrat)**	**Nuspojave (simvastatin)**	**Učestalost**
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Sniženi hemoglobin Smanjeni broj bijelih krvnih stanica		rijetko
		Anemija	rijetko
Poremećaji imunosnog sustava	Preosjetljivost		rijetko
		Anafilaksija	vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane		Šećerna bolest****	nepoznato
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica	vrlo rijetko
		Poremećaji spavanja, uključujući noćne more, depresija	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja		manje često
		Parestezija, omaglica, periferna neuropatija	rijetko
		Poremećaj pamćenja/Gubitak pamćenja	rijetko
		Miastenija gravis	nepoznato
Poremećaji oka		Zamagljen vid, oštećenje vida	rijetko
		Okularna miastenija	nepoznato

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave (fenofibrat)	Nuspojave (simvastatin)	Učestalost
Krvožilni poremećaji	Tromboembolija (plućna embolija, duboka venska tromboza)*		manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Intersticijska bolest pluća	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	Gastrointestinalni znakovi i simptomi (bol u abdomenu, mučnina, povraćanje, proljev, vjetrovi)		često
	Pankreatitis*		manje često
		Konstipacija, dispepsija	rijetko
Poremećaji jetre i žuči	Povišene transaminaze		često
	Kolelitijaza		manje često
	Komplikacije kolelitijaze (npr. kolecistitis, kolangitis, žučna kolika itd.)		nepoznato
		Povišenje gama-glutamil-transferaze	rijetko
		Hepatitis/žutica Zatajenje jetre	vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Teške kožne reakcije (npr. multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza i sl.)		nepoznato
	Preosjetljivost kože (npr. osip, svrbež, urtikarija)		manje često
	Alopecija		rijetko
	Fotosenzitivne reakcije		rijetko
		Sindrom preosjetljivosti***	rijetko
		Izbijanje lihenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom	vrlo rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mišićni poremećaji (npr. mijalgija, miozitis, grčevi i slabost mišića)		manje često
	Rabdomioliza sa ili bez zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.4)		rijetko
		Miopatija** Imunosno posredovana nekrotizirajuća miopatija (vidjeti dio 4.4) Tendinopatija	rijetko nije poznato
		Ruptura mišića	vrlo rijetko
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Seksualna disfunkcija		manje često
		Erektilna disfunkcija	nepoznato
		Ginekomastija	vrlo rijetko

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave (fenofibrat)	Nuspojave (simvastatin)	Učestalost
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija	rijetko
Pretrage	Povišenje razine homocisteina u krvi (vidjeti dio 4.4)*****		vrlo često
	Povišenje ureje u krvi		rijetko
		Povišenje alkalne fosfataze u krvi	rijetko
		Povišenje kreatin-fosfokinaze u krvi	rijetko
		Povišenje glikoziliranog hemoglobina	nepoznato
		Povišenje glukoze u krvi	nepoznato

Opis odabranih nuspojava

Pankreatitis
* U randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju FIELD, provedenom na 9795 bolesnika s šećernom bolešću tipa 2, opažen je statistički značajno povećanje broja slučajeva pankreatitisa kod bolesnika koji su primali fenofibrat naspram bolesnika koji su primali placebo (0,8% naspram 0,5%; p = 0,031).

Tromboembolija
* U ispitivanju FIELD, prijavljeno je statistički značajno povećanje incidencije plućne embolije (0,7% [32/4900 bolesnika] u placebo skupini, naspram1,1% [53/4895 bolesnika] u fenofibrat skupini; p = 0,022) i statistički neznačajno povećanje duboke venske tromboze (placebo: 1,0% [48/4900 bolesnika] naspram fenofibrata 1,4% [67/4895 bolesnika]; p = 0,074).

Miopatija
** U kliničkim ispitivanju, miopatija se obično pojavljivala u bolesnika liječenih simvastatinom 80 mg/dan u usporedbi s bolesnicima liječenima s 20 mg/dan (1,0%, naspram 0,02%).

Sindrom preosjetljivosti
*** Rijetko je prijavljivan očevidan sindrom preosjetljivosti, koji je uključivao neke od sljedećih značajki: angioedem, sindrom nalik lupusu, reumatska polimialgija, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopenija, eozinofilija, povećanje brzine sedimentacije eritrocita (ESR), artritis i artralgija, urtikarija, fotosenzitivnost, vrućica, crvenilo uz osjećaj vrućine, dispneja i malaksalost.

Šećerna bolest
**** Šećerna bolest: Rizični bolesnici (glukoza natašte 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m^2, povišeni trigliceridi, hipertenzija) moraju biti praćeni klinički i biokemijski u skladu s nacionalnim smjernicama.

Porast razine homocisteina u krvi
***** U ispitivanju FIELD prosječno povišenje razine homocisteina u krvi u bolesnika liječenih fenofibratom bio je 6,5 µmol/l i bio je reverzibilan nakon prekida liječenja fenofibratom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave
Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi/rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojave lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Cholib
Nije poznat specifičan antidot. Ako se sumnja na predoziranje, potrebno je osigurati simptomatsiko liječenje i prikladne potporne mjere.

Fenofibrat
Prijavljeni su nasumični slučajevi predoziranja fenofibratom. U većini slučajeva nisu prijavljeni simptomi predoziranja. Fenofibrat se ne može eliminirati hemodijalizom.

Simvastatin
Prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja simvastatinom; maksimalna uzeta doza bila je 3,6 g. Svi su se bolesnici oporavili bez negativnih posljedica. Ne postoji specifično liječenje u slučaju predoziranja. U tom slučaju, potrebno je primijeniti simptomatske i potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji modificiraju lipide, inhibitori HMG-CoA reduktaze u kombinaciji s drugim lijekovima koji modificiraju lipide, ATK oznaka: C10BA04

Mehanizam djelovanja

Fenofibrat
Fenofibrat je derivat fibrične kiseline, čiji su dokumentirani učinci na modifikaciju lipida u čovjeka posredovani aktivacijom peroksisomskih proliferator aktivirajućih receptora tipa alfa (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alpha*, PPARα).

Kroz aktivaciju PPARα, fenofibrat aktivira stvaranje lipoprotein lipaze i smanjuje stvaranje apoproteina CIII. Aktivacijom PPARα također se izaziva i sinteza apoproteina A1 i A2.

Simvastatin
Simvastatin, koji je inaktivni lakton, hidrolizira se u jetri do odgovarajućeg aktivnog oblika beta-hidroksilne kiseline, koja ima potentnu aktivnost inhibiranja HMG-CoA reduktaze (3 hidroksi - 3 metilglutaril-CoA-reduktaza). Taj enzim katalizira pretvorbu HMG-CoA u mevalonat, što je rani i ograničavajući korak u biosintezi kolesterola.

Cholib:
Cholib sadrži fenofibrat i simvastatin, koji imaju različite načine djelovanja, kao što je opisano u prethodnom tekstu.

Farmakodinamički učinci

Fenofibrat
Ispitivanja s fenofibratom na frakcijama lipoproteina pokazala su sniženja u razinama LDL-C-a i VLDL-C-a. Razine HDL-C-a često su povišene. LDL i VLDL trigliceridi su sniženi. Sveukupni učinak je smanjeni omjer lipoproteina male i vrlo male gustoće u odnosu na lipoproteine visoke gustoće.

Fenofibrat ima također urikozurični učinak, koji dovodi do sniženja razina mokraćne kiseline za približno 25%.

Simvastatin
Pokazalo se da simvastatin snižava koncentraciju normalnog i povišenog LDL-C-a. LDL nastaje iz lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL) i razgrađuje se ponajprije putem LDL receptora s visokim

afinitetom za LDL. Mehanizam kojim simvastatin snižava LDL može uključivati i snižavanje koncentracije VLDL kolesterola (VLDL-C) i indukciju LDL receptora, što dovodi do smanjenog stvaranja i pojačane razgradnje LDL-C-a. Tijekom liječenja simvastatinom također se značajno snižavaju razine apolipoproteina B. Simvastatin, dodatno, umjereno povisuje razine HDL-C-a te snizuje TG u plazmi. Rezultat tih promjena su sniženi omjeri UK-a prema HDL-C-u i LDL-a prema HDL-C-u.

Cholib
Pojedinačni učinci simvastatina i fenofibrata su komplementarni.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Cholib
Četiri ključna klinička ispitivanja provedena su u kliničkom programu. Ukupno 7583 ispitanika s miješanom dislipidemijom ušlo je u 6-tjedno razdoblje uvođenja statina. Od njih, 2474 ispitanika randomizirano je za 24-tjedno liječenje, 1237 ispitanika istodobno je primalo fenofibrat i simvastatin, a 1230 ispitanika primalo je monoterapiju statinom, sve primjenjivano navečer.

Korištena vrsta i doza statina:

		Od 0. tjedna do 12. tjedna		**Od 12. tjedna do 24. tjedna**	
Ispitivanje	**6-tjedno uvođenje statina**	**Monoterapija statinom**	**Kombinacija fenofibrat / simvastatin**	**Monoterapija statinom**	**Kombinacija fenofibrat / simvastatin**
0501	simvastatin 20 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 20 mg	Simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg
0502	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg
0503	atorvastatin 10 mg	atorvastatin 10 mg	simvastatin 20 mg	atorvastatin 20 mg	simvastatin 40 mg
0504	pravastatin 40 mg	pravastatin 40 mg	simvastatin 20 mg	pravastatin 40 mg	simvastatin 40 mg

Cholib 145/40
U ispitivanju 0502 procijenjena je konstantna doza kombinacije fenofibrat-simvastatin uz statin kao komparator tijekom 24-tjednog dvostruko-slijepog razdoblja. Primarni kriterij djelotvornosti bila je superiornost kombincije fenofibrata 145 i simvastatina 40 mg naspram simvastatina 40 mg u snižavanju TG-a i LDL-C-a te povišenju HDL-C-a u 12. tjednu.

U 12. tjednu i 24. tjednu kombinacija fenofibrata 145 mg i 40 mg simvastatina (F145/S40) pokazala je superiornost u odnosu na 40 mg simvastatina (S40) u snižavanju TG-a i povišenju HDL-C-a.

Kombinacija F145/S40 pokazala je superiornost u odnosu na S40 u snižavanju LDL-C-a samo u 24. tjednu, od beznačajnog dodatnog 1,2%-tnog sniženja LDL-C-a u 12. tjednu do statistički značajnog 7,2%-tnog sniženja u 24. tjednu.

Postotak promjene nakon 12 i 24 tjedna od početne vrijednosti TG, LDL-C i HDL-C Potpuna analiza uzorka ispitanika				
Lipidni parametar (mmol/l)	**feno 145+simva 40 (n = 221)**	**simva 40 (n = 219)**	**Usporedba liječenja***	**P-vrijednost**
Nakon 12 tjedana	**Srednja vrijednost (SD) % promjene**			
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
Nakon 24 tjedna	**Srednja vrijednost (SD) % promjene**			
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

***** Usporedba liječenja sastoji se od razlike između srednjih vrijednosti najmanjih kvadrata (LS) za feno 145 + simva 40 i simva 40, kao i odgovarajući 95%-tni CI.

Rezultati bioloških parametara od interesa u 24. tjednu prikazani su u donjoj tablici.
F145/S40 pokazao je statistički značajnu superiornost u svim parametrima osim u povišenju ApoA1.

ANCOVA (analiza kovarijance) postotka promjene nakon 24. tjedna od početne vrijednosti UK-a, ne-HDL-C-a, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI i fibrinogena – Potpuna analiza uzorka ispitanika					
Parametar	**Terapijska skupina**	**n**	**Srednje vrijednosti (SD)**	**Usporedba liječenja***	**P-vrijednost**
UK (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
Ne-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

*****Usporedba liječenja sastoji se od razlike između srednjih vrijednosti LS za feno 145 + simva 40 i simva 40, kao i odgovarajući 95%-tni CI. LS (srednja vrijednost najmanjih kvadrata), SD (standardna devijacija)

Cholib 145/20
U ispitivanju 0501 procijenjene su 2 različite doze kombinacije fenobirat-simvastatin u usporedbi s 40 mg simvastatina tijekom 24-tjednog dvostruko-slijepog razdoblja. Primarni kriterij djelotvornosti bila je superiornost kombinacije fenofibrata 145 i 20 mg simvastatina naspram 40 mg simvastatina u snižavanju TG-a i povišenju HDL-C-a te neinferiornost u snižavanju LDL-C-a u 12. tjednu.

Srednja vrijednost postotka promjene nakon 12 tjedna od početne vrijednosti Potpuna analiza uzorka ispitanika				
Parametar	**feno 145+simva 20 (n = 493) srednja vrijednost (SD)**	**simva 40 (n = 505) srednja vrijednost (SD)**	**Usporedba liječenja***	**P-vrijednost**
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)	nd
HDL-C (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
UK (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Ne-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

*Usporedba liječenja: razlika između srednjih vrijednosti LS za feno 145 + simva 20 i simva 40, kao i odgovarajući 95%-tni interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI).

Nakon prvih 12 tjedana liječenja, kombinacija 145 mg fenofibrata i 20 mg simvastatina pokazala je superiornost u odnosu na 40 mg simvastatina u snižavanju triglicerida i povišenja HDL-C-a, ali nije zadovoljio kriterije neinferiornosti na LDL-C. Kombinacija 145 mg fenofibrata i 20 mg simvastatina pokazala je statistički značajnu superiornost na povišenje apoA1 te sniženje fibrinogena u usporedbi s 40 mg simvastatina.

Potporno ispitivanje
Kliničko ispitivanje lipida ACCORD (engl. *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) bilo je randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje na 5518 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenih fenofibratom kao dodatak simvastatinu. Terapija fenofibrat plus simvastatin nije pokazala bilo kakve značajne razlike u usporedbi s monoterapijom simvastatinom u smislu primarnog složenog ishoda, koji je obuhvaćao nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar i kardiovaskularnu smrt (omjer rizika [HR] 0,92; 95% CI 0,79 – 1,08; p = 0,32; apsolutno smanjenje rizika: 0,74%). U unaprijed definiranoj podskupini bolesnika s dislipidemijom, definiranih kao oni u najnižoj trećini HDL-C (≤34 mg/dl ili 0,88 mmol/l) i najvišoj trećini TG (≥204 mg/dl ili 2,3 mmol/l) kao početnoj vrijednosti, terapija fenofibrat plus simvastatin pokazala je relativno sniženje od 31% u usporedbi s monoterapijom simvastatinom za složeni primarni ishod (omjer rizika [HR] 0,69; 95% CI 0,49 – 0,97; p = 0,03; apsolutno smanjenje rizika: 4,95%). Analiza druge unaprijed definirane podskupine pokazala je statistički značajni utjecaj spola na ishod liječenja (p = 0,01), pokazujući moguću korist liječenja kombiniranom terapijom kod muškaraca (p = 0,037), ali potencijalno viši rizik za primarni ishod kod žena liječenih kombiniranom terapijom u usporedbi s monoterapijom simvastatinom (p = 0,069). To nije opaženo u prethodno navedenoj podskupini bolesnika s dislipidemijom, ali također nije bilo jasnih dokaza koristi kod žena s dislipidemijom liječenih s fenofibratom plus simvastatin, a mogući štetan učinak u ovoj podskupini se ne može isključiti.

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Cholib u svim podskupinama pedijatrijske populacije s miješanom dislipidemijom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Omjeri geometrijske sredine i 90%-tni CI-evi za usporedbu AUC, AUC(0-t) i C_{max} aktivnih metabolita, fenofibrične kiseline i simvastatinske kiseline, tablete fiksne kombinacije doze Choliba 145 mg/20 mg i nakon istodobne primjene odvojenih tableta fenofibrata 145 mg i simvastatina 20 mg kao što je korišteno u kliničkom programu, bili su svi unutar bioekvivalentnog intervala od 80 – 125%.

Geometrijska sredina maksimalne razine u plazmi (C_{max}) inaktivnog ishodišnog simvastatina bila je 2,7 ng/ml za tabletu fiksne kombinacije doze Choliba 145 mg/20 mg i 3,9 ng/ml za istodobnu primjenu odvojenih tableta 145 mg fenofibrata i 20 mg simvastatina kao što je korišteno u kliničkom programu.

Omjeri geometrijske sredine i 90%-tni CI-evi za usporedbu izloženosti u plazmi (AUC i AUC(0-t)) simvastatinu nakon primjene tablete fiksne kombinacije doze Choliba 145 mg/20 mg i nakon istodobne primjene odvojenih tableta fenofibrata 145 mg i simvastatina 20 mg kao što je korišteno u kliničkom programu, bili su unutar bioekvivalentnog intervala od 80 – 125%.

Apsorpcija
Maksimalne koncentracije fenofibrata u plazmi (C_{max}) postižu se 2 do 4 sata nakon peroralne primjene. Pri kontinuiranom liječenju, u svakom su pojedincu koncentracije u plazmi stabilne.

Fenofibrat je topiv u vodi i mora se uzimati uz hranu radi bolje apsorpcije. Primjena mikroniziranog fenofibrata i tehnologije NanoCrystal® za formulaciju tablete fenofibrata 145 mg poboljšava njezinu apsorpciju. Uporaba mikroniziranog fenofibrata i tehnologije NanoCrystal® za formulaciju tablete fenofibrata 145 mg poboljšava njezinu apsorpciju.

Za razliku od prethodnih formulacija fenofibrata, maksimalna koncentracija u plazmi i ukupna izloženost te formulacije neovisni su od unosa hrane.

Ispitivanje učinka hrane primjenom te formulacije tableta fenofibrata od 145 mg kod zdravih muških i ženskih ispitanika natašte i nakon uzimanja visokomasnog obroka, pokazalo je da hrana ne utječe na izloženost (AUC i C_{max}) fenofibričnoj kiselini.

Stoga se fenofibrat u Cholibu smije uzimati bez obzira na obroke.

Kinetička ispitivanja nakon primjene jednokratne doze i kontinuiranog liječenja pokazala su da se lijek ne akumulira.

Simvastatin je inaktivni lakton koji se in vivo brzo hidrolizira u odgovarajuću beta-hidroksi kiselinu, potentan inhibitor HMG-CoA reduktaze. Hidroliza se uglavnom odvija u jetri; a brzina hidrolize u ljudskoj plazmi je vrlo spora.

Simvastatin se dobro apsorbira i prolazi opsežan prvi prolazak kroz jetru. Ekstrakcija u jetri ovisi o prokrvljenosti jetre. Jetra je primarno mjesto djelovanja aktivnog oblika lijeka. Raspoloživost beta-hidroksi kiseline u sistemskoj cirkulaciji nakon peroralne doze simvastatina niža je od 5% primijenjene doze. Najviša koncentracija aktivnih inhibitora u plazmi postiže se približno 1 – 2 sata nakon primjene simvastatina. Istodobno uzimanje s hranom ne utječe na apsorpciju.

Farmakokinetika jednokratnih i višestrukih doza simvastatina pokazala je da nema akumulacije lijeka nakon višestrukog doziranja.

Distribucija
Fenofibrična kiselina snažno se veže za albumin u plazmi (više od 99%).
>95% simvastatina i njegovih aktivnih metabolita veže se za proteine plazme.

Biotransformacija i eliminacija
Nakon peroralne primjene fenofibrat se brzo hidrolizira uz pomoć esteraza u aktivni metabolit fenofibričnu kiselinu. Fenofibrat se u plazmi ne može dokazati u nepromijenjenu obliku. Fenofibrat nije supstrat za CYP3A4. Nije uključen u metabolizam u jetrenim mikrosomima.

Lijek se uglavnom izlučuje mokraćom. Unutar 6 dana eliminira se praktički sav lijek. Fenofibrat se pretežno izlučuje u obliku fenofibrične kiseline i njenog glukuronidnog konjugata. Prividni klirens fenofibrične kiseline iz plazme u starijih se osoba ne mijenja.

Kinetička ispitivanja nakon primjene jednokratne doze i kontinuiranog liječenja pokazala su da se lijek ne akumulira. Fenofibrična kiselina ne eliminira se hemodijalizom.

Srednja vrijednost poluvijeka u plazmi: poluvijek eliminacije fenofibrične kiseline iz plazme je približno 20 sati.

Simvastatin je supstrat CYP 3A4 i efluksnog transportera BCRP-a. Simvastatin se aktivno unosi u hepatocite transporterom OATP1B1. Glavni metaboliti simvastatina prisutni u ljudskoj plazmi su beta-hidroksi kiselina i četiri dodatna aktivna metabolita. Nakon peroralne doze radioaktivnog simvastatina u ljudi, 13% radioaktivnosti je izlučeno mokraćom i 60% u stolici unutar 96 sati. Količina nađena u stolici predstavlja apsorbirani lijek izlučen putem žuči, kao i neapsorbirani lijek. Nakon intravenske injekcije beta-hidroksi kiseline, poluvijek je u prosjeku 1,9 sati. Prosječno se 0,3% intravenske doze izluči u mokraći kao inhibitori.

Učinci ponovljene primjene fenofibrata na farmakokinetiku jednokratnih ili višestrukih doza simvastatina istraženi su u dva mala ispitivanja (n = 12) kojima je uslijedilo jedno veće ispitivanje (n = 85) na zdravim ispitanicima.

U jednom ispitivanju AUC simvastatinske kiseline (SVA), glavnog aktivnog metabolita simvastatina, bio je smanjen za 42% (90% CI 24% – 56%) kada je jednokratna doza od 40 mg simvastatina kombinirana s ponovljenom primjenom 160 mg fenofibrata. U drugom ispitivanju [Bergman et al, 2004] ponovljena istodobna primjena 80 mg simvastatina i 160 mg fenofibrata dovela je do smanjenja AUC-a SVA-a za 36% (90% CI 30% – 42%). U većem ispitivanju opaženo je smanjenje AUC-a SVA-a za 21% (90% CI 14% – 27%) nakon ponovljene istodobne primjene 40 mg simvastatina i 145 mg fenofibrata navečer. To se nije značajno razlikovalo od smanjenja AUC-a SVA-a za 29% (90% CI 22% – 35%) koje je opaženo kada je istodobna primjena bila u razmaku od 12 sati: 40 mg simvastatina navečer i 145 mg fenofibrata ujutro. Nije istraživano ima li fenofibrat učinak na druge aktivne metabolite simvastatina. Točan mehanizam interakcije nije poznat. U dostupnim kliničkim podacima se ne smatra da se učinak na smanjenje LDL-C-a značajno razlikuje od monoterapije simvastatinom kada se LDL-C kontrolira na početku liječenja.

Ponovljena primjena 40 ili 80 mg simvastatina, najviše registrirane doze, nije utjecala na razine fenofibrične kiseline u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.

Posebne populacije
Nositelji alela c.521T>C gena SLCO1B1 imaju nižu aktivnost OATP1B1. Srednja izloženost (AUC) glavnom aktivnom metabolitu, simvastatinskoj kiselini, je 120% u heterozigotnih nositelja (CT) alela C i 221% u homozigotnih nositelja (CC) u odnosu na onu u bolesnika koji imaju najčešći genotip (TT). Alel C ima učestalost od 18% u europskoj populaciji. U bolesnika s polimorfizmom SLCO1B1 postoji rizik od povećane izloženosti simvastatinu, što može rezultirati povećanim rizikom od rabdomiolize (vidjeti dio 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena neklinička ispitivanja s fiksnom kombinacijom doze Choliba.

Fenofibrat
Ispitivanja akutne toksičnosti nisu dala značajne informacije o specifičnoj toksičnosti fenofibrata.

U tromjesečnom peroralnom nekliničkom ispitivanju u štakora provedenom s fenofibričnom kiselinom, aktivnim metabolitom fenofibrata, zapažene su toksičnost skeletne muskulature (naročito one bogate nisko-oksidativnim mišićnim vlaknima tipa I) i degeneracija srca, anemija i smanjena tjelesna težina pri razinama izlaganja ≥50 puta ljudske izloženosti za skeletnu toksičnost i >15 puta za kardiomiotoksičnost.

Reverzibilni ulkusi i erozije u gastointestinalnom traktu pojavile su se u pasa liječenih tijekom 3 mjeseca pri izloženosti otprilike 7 puta većim od kliničkog AUC-a.

Ispitivanja mutagenosti fenofibrata dala su negativne rezultate.

U ispitivanjima karcinogenosti na štakorima i miševima nađeni su tumori jetre, što se pripisuje proliferaciji peroksisoma. Te su promjene specifične za glodavce i nisu opažene u usporedivim razinama doza u ostalih životinjskih vrsta. To nije od značenja za terapijsku primjenu u ljudi.

Ispitivanja na miševima, štakorima i kunićima nisu pokazala nikakve teratogene učinke. Uočeni su toksični učinci pri rasponu doza koje izazivaju materinsku toksičnost. Pri visokim dozama opaženi su produljenje gestacijskog razdoblja i teškoće pri okotu.

U nekliničkim ispitivanjima reproduktivne toksičnosti provedenima s fenofibratom nisu uočeni utjecaji na plodnost. Međutim, u ispitivanju toksičnosti ponovljene doze s fenofibričnom kiselinom u mladih pasa, opažene su reverzibilna hipospermija i testikularna vakuolizacija te nezrelost jajnika.

Simvastatin
Na temelju rezultata konvencionalnih ispitivanja farmakodinamike, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti i karcinogenosti provedenih na životinjama, nema drugih rizika za bolesnika osim onih koji se mogu očekivati kao posljedica farmakološkog mehanizma djelovanja. Kod štakora i kunića, najviše podnošljive doze simvastatina nisu uzrokovale malformacije fetusa niti su utjecale na plodnost, reproduktivnu funkciju ili neonatalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

butilhidroksianizol (E320)
laktoza hidrat
natrijev laurilsulfat
škrob, prethodno geliran (kukuruzni)
natrijev dokuzat
saharoza
citratna kiselina hidrat (E330)
hipromeloza (E464)
krospovidon (E1202)
magnezijev stearat (E572)
celuloza, mikrokristalična, silicificirana (sastoji se od celuloze, mikrokristalične i silicijevog dioksida, koloidnog, bezvodnog)
askorbatna kiselina (E300)

Film ovojnica:

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran (E1203)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)

lecitin (iz soje (E322))
ksantanska guma (E415)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
sunset yellow FCF (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Al/Al blisteri
Veličine pakiranja: 10, 30 i 90 filmom obloženih tableta.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. kolovoza 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 16. svibnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

Cholib 145 mg/40 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 145 mg fenofibrata i 40 mg simvastatina.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:
Jedna filmom obložena tableta sadrži 194,7 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata), 145 mg saharoze i 0,8 mg lecitina (iz soje (E322)).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Ovalna, bikonveksna, crvena, filmom obložena tableta s kosim rubovima i oznakom 145/40 na jednoj strani. Dimenzije su približno 19,3 × 9,3 mm u promjeru, a masa tablete je oko 840 mg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cholib je indiciran kao dodatna terapija dijeti i tjelovježbi u odraslih bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom s miješanom dislipidemijom radi smanjivanja razina triglicerida i povećavanja razina HDL-C-a kada su razine LDL-C-a odgovarajuće kontrolirane s odgovarajućom dozom monoterapije simvastatinom.

4.2 Doziranje i način primjene

Sekundarni uzroci hiperlipidemije, kao što je nekontrolirana šećerna bolest tipa 2, hipotireoza, nefrotski sindrom, disproteinemija, opstruktivna bolest jetre, farmakološko liječenje (poput peroralnih estrogena) i alkoholizam moraju se odgovarajuće liječiti prije razmatranja terapije Cholibom, a bolesnici se moraju staviti na standardnu dijetu za snižavanje kolesterola i triglicerida koju trebaju nastaviti tijekom liječenja.

Doziranje
Preporučena doza je jedna tableta dnevno. Treba izbjegavati sok od grejpa (vidjeti dio 4.5).

Potrebno je pratiti odgovor na terapiju određivanjem vrijednosti lipida u serumu (ukupni kolesterol (UK), LDL-C, trigliceridi (TG)).

Stariji bolesnici (≥65 godina starosti)
Nije potrebna prilagodba doze. Preporučuje se uobičajena doza, osim kod smanjene funkcije bubrega s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije <60 ml/min/1,73 m^2 gdje je Cholib kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega
Cholib je kontraindiciran u bolesnika s umjerenom do teškom insuficijencijom bubrega čija je procijenjena brzina glomerularne filtracije <60 ml/min/1,73 m^2 (vidjeti dio 4.3).

Cholib se mora koristiti s oprezom u bolesnika s blagom insuficijencijom bubrega čija je procijenjena brzina glomerularne filtracije 60 do 89 ml/min/1,73 m^2 (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre
Cholib nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i stoga je kontraindiciran u toj populaciji (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija
Cholib je kontraindiciran u djece i adolescenata u dobi do 18 godina (vidjeti dio 4.3).

Istodobno primijenjeni lijekovi
U bolesnika koji istodobno s lijekom Cholib uzimaju lijekove koji sadrže elbasvir ili grazoprevir doza simvastatina ne bi smjela prelaziti 20 mg dnevno. (Vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.)

Način primjene
Svaku tabletu treba progutati cijelu s čašom vode. Tablete se ne smiju zdrobiti ili žvakati. Mogu se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari, kikiriki, soju ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (također vidjeti dio 4.4)
- Poznata fotoalergija ili fototoksična reakcija tijekom liječenja fibratima ili ketoprofenom
- Aktivna bolest jetre ili neobjašnjena stalna povišenja transaminaza u serumu
- Poznata bolest žučnog mjehura
- Kronični ili akutni pankreatitis, osim u slučaju akutnog pankreatitisa zbog teške hipertrigliceridemije
- Umjerena do teška insuficijencija bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije <60 ml/min/1,73 m^2)
- Istodobna primjena potentnih inhibitora CYP3A4 (lijekovi koji povećavaju AUC približno 5 puta ili više) (npr. itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, inhibitori proteaze HIV-a (npr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, nefazodon i lijekovi koji sadrže kobicistat) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
- Istodobna primjena gemfibrozila, ciklosporina ili danazola (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
- Istodobna primjena glekaprevira, pibrentasvira, elbasvira ili grazoprevira (vidjeti dio 4.5)
- Pedijatrijska populacija (u dobi do 18 godina)
- Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6)
- Miopatija i/ili rabdomioliza sa statinima i/ili fibratima ili potvrđeno povišenje kreatin-fosfokinaze preko 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) pri prethodnom liječenju statinom u osobnoj anamnezi (vidjeti dio 4.4)
- Istodobna primjena amiodarona, verapamila, amlodipina ili diltiazema (vidjeti dio 4.5)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mišići
Prijavljena je toksičnost skeletne muskulature, uključujući rijetke slučajeve rabdomiolize sa ili bez zatajenja bubrega pri primjeni lijekova za snižavanje lipida poput fibrata i statina. Poznato je da je rizik od miopatije sa statinima i fibratima povezan s dozom svake komponente i s vrstom fibrata.

Smanjena funkcija transportnih proteina

Smanjena funkcija jetrenih transportnih proteina OATP (polipeptidni transporter anorganskih aniona) može povećati sistemsku izloženost simvastatinu i povećati rizik od miopatije i rabdomiolize. Smanjena funkcija se može pojaviti kao rezultat inhibicije lijekovima koji stupaju u interakciju (npr. ciklosporin) ili u bolesnika koji su nositelji genotipa SLCO1B1 c.521T>C.

Bolesnici koji su nositelji alela (c.521T>C) gena SLCO1B1, koji kodira manje aktivni protein OATP1B1, imaju povećanu sistemsku izloženost simvastatinu i povećani rizik od miopatije. Rizik od miopatije povezane uz visoku dozu (80 mg) simvastatina iznosi općenito oko 1 %, bez genetskog testiranja. Na temelju rezultata ispitivanja SEARCH, nositelji homozigotnog alela C (koji se još nazivaju CC) liječeni s 80 mg imaju 15%-tni rizik od javljanja miopatije unutar jedne godine, dok je u nositelja heterozigotnog alela C (CT) rizik 1,5%. Odgovarajući rizik je 0,3% u bolesnika s najčešćim genotipom (TT) (vidjeti dio 5.2).

Imunosno posredovana nekrotizirajuća miopatija

Povezano s primjenom statina zabilježene su rijetke prijave imunosno posredovane nekrotizirajuće miopatije (eng. *Immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM), vrste autoimune miopatije. IMNM je karakterizirana: slabošću proksimalnih mišića i povišenim razinama kreatin kinaze u serumu, koje se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom; pozitivnim nalazom na anti-HMG-CoA reduktaza protutijela; nekrotizirajućom miopatijom u bioptatu mišića; i poboljšanjem stanja primjenom imunosupresivnih lijekovima. Možda će biti potrebna dodatna neuromuskularna i serološka ispitivanja. Može biti potrebno liječenje imunosupresivnim lijekovima. Pažljivo razmotrite rizik od IMNM-a prije početka liječenja drugim statinom. Ako se započinje liječenje drugim statinom, pratite bolesnika na znakove i simptome IMNM-a.

Mjere za smanjivanje rizika od miopatije uzrokovane interakcijama s drugim lijekovima

Rizik od mišićne toksičnosti može se povećati ako se Cholib primjenjuje istodobno s drugim fibratom, statinom, niacinom, fusidatnom kiselinom ili drugim specifičnim lijekovima (za specifične interakcije vidjeti dio 4.5). Liječnici koji razmatraju kombiniranu terapiju Cholibom i hipolipemičnim dozama (≥1 g/dan) niacina (nikotinske kiseline) ili lijekovima koji sadrže niacin trebaju pažljivo razmotriti moguće koristi i rizike te pažljivo pratiti bolesnike na bilo koje znakove i simptome boli, osjetljivosti ili slabosti mišića, naročito tijekom početnih mjeseci terapije i pri povećanju doze bilo kojeg lijeka.

Rizik od miopatije i rabdomiolize značajno se povećava kod istodobne primjene simvastatina s potentnim inhibitorima (CYP) 3A4 (vidjeti dio 4.5).

Simvastatin je supstrat proteina rezistencije na rak dojke (eng. *Breast Cancer Resistant Protein*, BCRP) koji je efluksni transportni protein. Istodobna primjena lijekova koji su inhibitori BCRP-a (npr. elbasvir i grazoprevir) može dovesti do povećane koncentracije simvastina u plazmi i povećanog rizika od miopatije, stoga treba razmotriti prilagodbu doze simvastina ovisno o propisanoj dozi. Istodobna primjena elbasvira i grazoprevira sa simvastatinom nije ispitivana, no ipak doza simvastatina ne bi smjela prelaziti 20 mg dnevno u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji sadrže elbasvir ili grazoprevir (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Rizik od miopatije raste s povećanjem inhibitorne aktivnosti HMG Co-A reduktaze u plazmi (npr. povišene razine simvastatina i simvastatinske kiseline u plazmi), što može biti djelomično uzrokovano interakcijom s lijekovima koji ometaju metabolizam simvastatina i/ili putove transportnih proteina (vidjeti dio 4.5).

Cholib se ne smije istodobno primijeniti s fusidatnom kiselinom. U bolesnika koji su primali statin u kombinaciji s fusidatnom kiselinom (vidjeti dio 4.5) prijavljena je rabdomioliza (uključujući nekoliko smrtnih ishoda). U bolesnika kod kojih se sistemska primjena fusidatne kiseline smatra neophodnom, potrebno je prekinuti liječenje statinom sve dok traje liječenje fusidatnom kiselinom. Bolesnika je potrebno savjetovati da odmah zatraži liječnički savjet ako osjete simptome slabosti, boli ili osjetljivosti mišića.

Terapija statinom smije se ponovo nastaviti nakon sedam dana od zadnje doze fusidatne kiseline. U iznimnim okolnostima, kada je potrebna produžena sistemska primjena fusidatne kiseline, npr. za liječenje teških infekcija, potreba za istodobnom primjenom lijeka Cholib i fusidatne kiseline mora se razmotriti za svaki pojedini slučaj i pod strogim liječničkim nadzorom.

Slučajevi miopatije i/ili rabdomiolize prijavljeni su kod istodobne primjene inhibitora HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatina) i daptomicina. Potreban je oprez u slučaju propisivanja inhibitora HMG-CoA reduktaze u kombinaciji s daptomicinom, jer bilo koji od tih lijekova može uzrokovati miopatiju i/ili rabdomiolizu kad se primjenjuje sam. Potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene lijeka Cholib u bolesnika koji uzimaju daptomicin osim ako su koristi istodobne primjene veće od rizika. Vidjeti informacije o propisivanju daptomicina za više informacija o ovoj potencijalnoj interakciji s inhibitorima HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatinom) i daljnje smjernice za praćenje (vidjeti dio 4.5.).

Mjerenje kreatin kinaze
Kreatin kinazu ne treba mjeriti nakon iscrpljujuće tjelovježbe ili u prisutnosti bilo kojeg mogućeg drugog uzroka povišenja kreatin kinaze jer to otežava tumačenje vrijednosti. Ako su početne vrijednosti kreatin kinaze značajno povišene (>5 x GGN), potrebno je ponovno izmjeriti razine unutar 5 do 7 dana radi potvrđivanja rezultata.

Prije liječenja
Potrebno je savjetovati sve bolesnike koji započinju terapiju, ili čija je doza simvastatina povećana, na rizik od miopatije i reći im da odmah prijave bilo koju neobjašnjivu bol, osjetljivost ili slabost mišića.

Nužan je oprez u bolesnika s predisponirajućim faktorima za rabdomiolizu. Radi utvrđivanja referentne početne vrijednosti, u sljedećim je situacijama potrebno izmjeriti razinu kreatin kinaze prije početka liječenja:

- Starije osobe ≥65 godina
- Ženski spol
- Oštećenje funkcije bubrega
- Nekontrolirana hipotireoza
- Hipoalbuminemija
- Nasljedni mišićni poremećaji u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi
- Prethodna mišićna toksičnost sa statinom ili fibratom
- Alkoholizam

U takvim situacijama mora se razmotriti rizik liječenja u odnosu na moguću korist i preporučuje se kliničko praćenje.

Radi utvrđivanja referentne početne vrijednosti, potrebno je izmjeriti razine kreatin fosfokinaze i preporučuje se kliničko praćenje.

Ako je bolesnik prethodno imao mišićni poremećaj na fibrat ili statin, liječenje drugim lijekom iste klase smije se započeti samo uz oprez. Ako su početne razine kreatin kinaze značajno povišene (>5 x GGN), liječenje se ne smije započeti.

Ako se iz bilo kojeg drugog razloga sumnja na miopatiju, potrebno je prekinuti liječenje.

Terapiju Cholibom treba privremeno prekinuti nekoliko dana prije velikog elektivnog kirurškog zahvata i nakon svakog većeg medicinskog ili kirurškog stanja.

<u>Poremećaji jetre</u>
Prijavljena su povišenja razina transaminaza u nekih bolesnika liječenih simvastatinom ili fenofibratom. U većini slučajeva ta povišenja su bila prolazna, manja i asimptomatska bez potrebe za prekidom liječenja.

Potrebno je pratiti razine transaminaza prije početka liječenja, svaka 3 mjeseca tijekom prvih 12 mjeseci liječenja i perodično nakon toga. Potrebno je obratiti pažnju na bolesnike koji razviju povišenje razina transaminaza, a terapiju treba prekinuti ako je povišenje razina aspartat-aminotransferaze (AST), također poznata i kao serumska glutamat-oksaloacetat transaminaza

(SGOT), i alanin-aminotransferaze (ALT), također poznata i kao serumska glutamat-piruvat-transaminaza (SGPT), preko 3 puta iznad raspona gornje granice normale. Kada se pojave simptomi koji ukazuju na hepatitis (npr. žutica, svrbež) i dijagnozu potvrde laboratorijski testovi, potrebno je prekinuti terapiju Cholibom.

Cholib je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika koji konzumiraju znatne količine alkohola.

Pankreatitis
Pankreatitis je prijavljen u bolesnika koji su uzimali fenofibrat (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8). Razlog može biti izostanak djelotvornosti u bolesnika s teškom hipertrigliceridemijom, izazvano povišenje enzima gušterače ili sekundarno zbog začepljenja žučovoda žučnim kamencima ili pijeskom.

Bubrežna funkcija
Cholib je kontraindiciran kod umjerenog do teškog oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3).

Cholib se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagom insuficijencijom bubrega čija je procijenjena brzina glomerularne filtracije 60 do 89 ml/min/1,73 m^2 (vidjeti dio 4.2).

Reverzibilna povišenja serumskog kreatinina prijavljena su u bolesnika koji su primali fenofibrat kao monoterapiju ili uz istodobnu primjenu statina. Općenito su povišenja serumskog kreatinina bila stabilna tijekom vremena i nije bilo dokaza o njegovim daljnjim povišenjima kod dugotrajne terapije, a vrijednosti su se vratile na početne nakon prekida liječenja.

Tijekom kliničkih ispitivanja, 10% bolesnika imalo je povišenje kreatinina u odnosu na početnu vrijednost veće od 30 µmol/l kada je fenofibrat istodobno primijenjen uz simvastatin, naspram 4,4% bolesnika na monoterapiji statinom. 0,3% bolesnika koji su istodobno primali navedene lijekove imalo je klinički značajna povišenja kreatinina do vrijednosti >200 µmol/l.

Liječenje se mora prekinuti kada je razina kreatinina 50% iznad gornje granice normale. Preporučuje se mjeriti kreatinin tijekom prva 3 mjeseca nakon početka liječenja, i periodično nakon toga.

Intersticijska bolest pluća
Slučajevi intersticijske bolesti pluća prijavljeni su s nekim statinima i s fenofibratom, naročito kod dugotrajne terapije (vidjeti dio 4.8). Njezine pojavne značajke uključuju dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje općeg zdravlja (umor, gubitak težine i vrućica). Ako postoji sumnja da je bolesnik razvio intersticijsku bolest pluća, potrebno je prekinuti terapiju Cholibom.

Šećerna bolest
Neki dokazi ukazuju da statini kao skupina lijekova povisuju glukozu u krvi, a u nekih bolesnika, s visokim rizikom od razvoja šećerne bolesti, mogu prouzročiti razinu hiperglikemije kod koje je prikladno propisano zbrinjavanje šećerne bolesti. Rizik je, međutim, manji od koristi statina u smanjivanju vaskularnog rizika, stoga to ne smije biti razlog za prekid liječenja statinom. Rizični bolesnici (glukoza natašte 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m^2, povišeni trigliceridi, hipertenzija) moraju biti praćeni klinički i biokemijski prema nacionalnim smjernicama.

Venski tromboembolijski događaji
U ispitivanju FIELD, prijavljeno je statistički značajno povišenje u incidenciji plućne embolije (0,7% u placebo skupini naspram 1,1% u skupini fenofibrata; p = 0,022) i statistički neznačajno povećanje duboke venske tromboze (placebo 1,0% 48/4900 bolesnika) naspram fenofibrata 1,4% (67/4895); p = 0,074. Povećani rizik venskih trombotičnih događaja može biti povezan s povećanom razinom homocisteina, faktorom rizika za nastanak tromboze i drugim neidentificiranim faktorima. Klinički značaj navedenog nije jasan. Stoga je nužan oprez u bolesnika koji imaju plućnu emboliju u anamnezi.

Miastenija gravis
U nekoliko je slučajeva zabilježeno da statini induciraju de novo ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8). Primjenu lijeka Cholib potrebno je prekinuti

u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

Pomoćne tvari
Budući da ovaj lijek sadrži laktozu, bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i -galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Budući da lijek sadrži saharozu, bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i -galaktoze ili insuficijencijom sukroza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s Cholibom.

Interakcije značajne za monoterapije
Inhibitori CYP 3A4
Simvastatin je supstrat citokroma P450 3A4.

Više mehanizama može doprinijeti mogućim interakcijama s inhibitorima HMG Co-A reduktaze. Lijekovi ili biljni pripravci koji inhibiraju određene enzime (npr. CYP3A4) i/ili putove transportnih proteina (npr. OATP1B) mogu povećati koncentracije simvastatina i simvastatinske kiseline u plazmi i dovesti do povećanog rizika od miopatije/rabdomiolize.

Potentni inhibitori citokroma P450 3A4 povećavaju rizik od miopatije i rabdomiolize povećavajući koncentraciju inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze u plazmi tijekom terapije simvastatinom. Takvi inhibitori uključuju itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, inhibitore proteaze HIV-a (npr. nelfinavir), kobicistat i nefazodon.

Kontraindicirana je kombinacija s itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, inhibitorima proteaze HIV-a (npr. nelfinavir), kobicistat, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom i nefazodonom (vidjeti dio 4.3). Ako ne možete izbjeći liječenje itrakonazolom, ketokonazolom, pozakonazolom, eritromicinom, klaritromicinom ili telitromicinom, potrebno je obustaviti terapiju Cholibom tijekom trajanja liječenja. Nužan je oprez kada se Cholib kombinira s određenim drugim manje potentnim inhibitorima CYP 3A4: flukonazol, verapamil, ili diltiazem (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Proučite informacije o propisivanju svih lijekova koji se uzimaju istodobno kako biste dobili više informacija o njihovim mogućim interakcijama sa simvastatinom i/ili potencijalu za utjecaj na enzime ili transportne proteine, te o mogućim prilagodbama doze i režima doziranja.

Danazol
Rizik od miopatije i rabdomiolize povećan je kod istodobne primjene danazola sa simvastatinom. U bolesnika koji uzimaju danazol, doza simvastatina ne smije prijeći 10 mg dnevno. Stoga je istodobna primjena Choliba s danazolom kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Ciklosporin
Rizik od miopatije/rabdomiolize povećan je kod istodobne primjene ciklosporina sa simvastatinom. Iako mehanizam nije posve jasan, pokazalo se da ciklosporin povećava izloženost u plazmi (AUC) simvastatinskoj kiselini, a pretpostavlja se djelomično zbog inhibicije CYP 3A4 i OATP-1B1 transportera. Budući da doza simvastatina ne smije prijeći 10 mg dnevno u bolesnika koji uzimaju ciklosporin, istodobna primjena Choliba sa ciklosporinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Amiodaron, amlodipin, diltiazem i verapamil
Rizik od miopatije i rabdomiolize povećan je kod istodobne primjene amiodarona, amlodipina, diltiazema ili verapamila sa simvastatinom 40 mg dnevno.

U kliničkom ispitivanju, miopatija je prijavljena u 6% bolesnika koji su primali simvastatin 80 mg i amiodaron, naspram 0,4% u bolesnika koji su primali samo simvastatin 80 mg.

Istodobna primjena amlodipina i simvastatina uzrokovala je povećanje izloženosti simvastatinskoj kiselini od 1,6 puta.

Istodobna primjena diltiazema i simvastatina uzrokovala je povećanje izloženosti simvastatinskoj kiselini od 2,7 puta, a pretpostavlja se zbog inhibicije CYP 3A4.

Istodobna primjena verapamila i simvastatina rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinskoj kiselini u plazmi od 2,3 puta, a pretpostavlja se djelomično zbog inhibicije CYP 3A4.

Stoga doza Choliba ne smije prijeći 145 mg/20 mg dnevno u bolesnika koji uzimaju amiodaron, amlodipin, diltiazem ili verapamil.

Inhibitori proteina rezistencije na rak dojke (BCRP)
Istodobna primjena lijekova koji su inhibitori BCRP-a, uključujući lijekove koji sadrže elbasvir ili grazoprevir, može dovesti do povećane koncentracije simvastatina u plazmi te povećanog rizika od miopatije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu simvastatina i ribocikliba.

Ne preporučuje se istodobna primjena simvastatina i palbocikliba jer bi mogla povećati rizik od rabdomiolize.

Drugi statini i fibrati
Gemfibrozil povećava AUC simvastatinske kiseline za 1,9 puta, vjerojatno zbog inhibicije glukuronidacijskog puta. Rizik od miopatije i rabdomiolize značajno je povećan kod istodobne primjene gemfibrozila sa simvastatinom. Rizik od rabdomiolize također je povećan u bolesnika koji istodobno primaju druge fibrate ili statine. Stoga je istodobna primjena Choliba s gemfibrozilom, drugim fibratima ili statinima kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Niacin (nikotinska kiselina)
Slučajevi miopatije/rabdomiolize povezani su s istodobnom primjenom statina i niacina (nikotinske kiseline) pri hipolipemičnim dozama (≥1 g/dan), a poznato je da niacin i statini mogu uzrokovati miopatiju kada se primjenjuju pojedinačno.

Liječnici koji razmatraju kombiniranu terapiju Cholibom i hipolipemičnim dozama (≥1 g/dan) niacina (nikotinske kiseline) ili lijekovima koji sadrže niacin trebaju pažljivo odvagnuti moguće koristi i rizike te pažljivo pratiti bolesnike na bilo koje znakove i simptome boli, osjetljivosti ili slabosti mišića, naročito tijekom početnih mjeseci terapije i kada se povećava doza bilo kojeg lijeka.

Fusidatna kiselina
Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, može biti povećan kod istodobne primjene sistemske fusidatne kiseline sa statinima. Istodobna primjena te kombinacije može uzrokovati povećanu koncentraciiju oba lijeka u plazmi. Mehanizam ove interakcije (bilo da je farmakodinamički ili farmakokinetički, ili oboje) još nije poznat. U bolesnika koji su primali tu kombinaciju bilo je prijava rabdomiolize (uključujući nekoliko smrtnih ishoda).

Ako je neophodno liječenje fusidatnom kiselinom, liječenje Cholibom mora se prekinuti tijekom trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. (također vidjeti dio 4.4).

Sok od grejpa
Sok od grejpa inhibira CYP 3A4. Istodobni unos velikih količina (više od 1 litre dnevno) soka od grejpa i simvastatina rezultiralo je povećanjem izloženosti simvastatinskoj kiselini od 7 puta u plazmi. Unos 240 ml soka od grejpa ujutro i simvastatina navečer također je rezultirao povećanjem izloženosti simvastatinskoj kiselini od 1,9 puta u plazmi. Zato je potrebno izbjegavati unos soka od grejpa tijekom liječenja Cholibom.

Kolhicin
U bolesnika s insuficijancijom bubrega, kod istodobne primjene kolhicina i simvastatina prijavljene su miopatija i rabdomioliza. Stoga se savjetuje pažljivo kliničko praćenje takvih bolesnika kada uzimaju kolhicin i Cholib.

Daptomicin
Potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene simvastatina u bolesnika koji uzimaju daptomicin osim ako su koristi istodobne primjene veće od rizika (vidjeti dio 4.4).

Antagonisti vitamina K
Fenofibrat i simvastatin povećavaju učinke antagonista vitamina K i mogu povećati rizik od krvarenja. Preporučuje se smanjenje doze tih peroralnih antikoagulansa za oko jednu trećinu na početku liječenja i zatim njena postepena prilagodba po potrebi prema praćenju Međunarodnog normaliziranog omjera (INR). Potrebno je odrediti INR prije početka liječenja Cholibom i zatim dovoljno često tijekom početka terapije kako bi se osiguralo da nema značajne promjene INR-a. Jednom kada je stabilni INR dokumentiran, može se pratiti u razmacima koji se obično preporučuju kod bolesnika koji uzimaju te peroralne antikoagulanse. Ako se doza Choliba promijeni ili prekine liječenje, potrebno je ponoviti isti postupak. Terapija Cholibom nije povezana s krvarenjem u bolesnika koji ne uzimaju antikoagulanse.

Glitazoni
Tijekom istodobne primjene fenofibrata i glitazona, prijavljeno je nekoliko slučajeva reverzibilnog paradoksalnog smanjenja HDL-C-a. Stoga se preporučuje praćenje HDL-C-a ako se Cholib istodobno primjenjuje s glitazonom i prekid jedne od terapija ako je HDL-C prenizak.

Rifampicin
Budući da je rifampicin potentni induktor CYP 3A4 koji interferira s metabolizmom simvastatina, kod bolesnika koji započinju dugotrajnu terapiju rifampicinom (npr. liječenje tuberkuloze) može doći do gubitka djelotvornosti simvastatina. U normalnih dobrovoljaca, izloženost simvastatinskoj kiselini u plazmi smanjena je za 93% kod istodobne primjene rifampicina.

<u>Učinci na farmakokinetiku drugih lijekova</u>
Fenofibrat i simvastatin nisu inhibitori ni induktori CYP 3A4. Stoga se ne očekuje da će Cholib utjecati na koncentracije lijekova u plazmi koji se metaboliziraju putem CYP 3A4.

Fenofibrat i simvastatin nisu inhibitori CYP 2D6, CYP 2E1 ili CYP 1A2. Fenofibrat je blagi do umjeren inhibitor CYP 2C9 i slabi inhibitor CYP 2C19 i CYP 2A6.

Bolesnici koji primaju istodobno Cholib i lijekove metabolizirane putem CYP 2C19, CYP 2A6 ili naročito CYP 2C9 s uskim terapijskim indeksom moraju biti pažljivo praćeni i, ako je potrebno, preporučuje se prilagodba doze tih lijekova.

<u>Interakcije između simvastatina i fenofibrata</u>
Učinci ponovljene primjene fenofibrata na farmakokinetiku jednokratnih ili višestrukih doza simvastatina istraženi su u dvjema malim ispitivanjima (n = 12) nakon kojih je uslijedilo jedno veće ispitivanje (n = 85) na zdravim ispitanicima.

U jednom ispitivanju AUC simvastatinske kiseline (SVA), glavnog aktivnog metabolita simvastatina, bio je smanjen za 42% (90% CI 24% – 56%) kada je jednokratna doza od 40 mg simvastatina kombinirana s ponovljenom primjenom 160 mg fenofibrata. U drugom ispitivanju [Bergman et al, 2004] ponovljena istodobna primjena 80 mg simvastatina i 160 mg fenofibrata dovela je do

smanjenja AUC-a SVA-a za 36% (90% CI 30% – 42%). U većem ispitivanju opaženo je smanjenje AUC-a SVA-a za 21% (90% CI 14% – 27%) nakon ponovljene istodobne primjene 40 mg simvastatina i 145 mg fenofibrata navečer. To nije bilo značajno različito od smanjenja AUC-a SVA-a za 29% (90% CI 22% – 35%) koje je opaženo kada je istodobna primjena bila u razmaku od 12 sati: 40 mg simvastatina navečer i 145 mg fenofibrata ujutro.

Nije istraživano ima li fenofibrat učinak na druge aktivne metabolite simvastatina.

Točan mehanizam interakcije nije poznat. U dostupnim kliničkim podacima se ne smatra da se učinak na smanjenje LDL-C-a značajno razlikuje od monoterapije simvastatinom kada se LDL-C kontrolira na početku liječenja.

Ponovljena primjena 40 ili 80 mg simvastatina, najviše registrirane doze, nije utjecala na razine fenofibrične kiseline u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.

Preporuke za propisivanje lijekova s interakcijama sažete su u donjoj tablici (vidjeti također dijelove 4.2 i 4.3).

Lijekovi s interakcijama	**Preporuke za propisivanje**
Potentni inhibitori CYP 3A4: Itrakonazol Ketokonazol Flukonazol Pozakonazol Eritromicin Klaritromicin Telitromicin Inhibitori proteaze HIV-a (npr. nelfinavir) Nefazodon Kobicistat	Kontraindicirano s Cholibom
Danazol Ciklosporin	Kontraindicirano s Cholibom
Gemfibrozil, drugi statini i fibrati	Kontraindicirano s Cholibom
Amiodaron Verapamil Diltiazem Amlodipin	Kontraindicirano s Cholibom 145 mg/40 mg
Elbasvir Grazoprevir	Kontraindicirano s Cholibom 145 mg/40 mg
Glekaprevir Pibrentasvir	Kontraindicirano s Cholibom
Niacin (nikotinska kiselina) ≥1 g/dan	Izbjegavati s Cholibom osim ako su kliničke koristi veće od rizika Pratite bolesnike na bilo koje znakove i simptome boli, osjetljivosti ili slabosti mišića
Fusidatna kiselina	Mora se pažljivo pratiti bolesnike. Možda će biti potrebno razmotriti privremenu obustavu liječenja Cholibom
Sok od grejpa	Izbjegavati za vrijeme primjene Choliba
Antagonisti vitamina K	Prilagodite dozu ovih peroralnih antikoagulansa prema praćenju INR-a
Glitazoni	Pratite HDL-C i prekinite jednu od terapija (glitazon ili Cholib) ako je HDL-C prenizak

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Cholib
Budući da je simvastatin kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti u nastavku), Cholib je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Fenofibrat
Nema odgovarajućih podataka o primjeni fenofibrata kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su embriotoksične učinke pri rasponu doza koje izazivaju toksičnost za majku (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Stoga se fenofibrat smije koristiti tijekom trudnoće samo nakon pažljive procjene koristi/rizika.

Simvastatin
Simvastatin je kontraindiciran tijekom trudnoće. Sigurnost u trudnica nije utvrđena. Liječenje majke simvastatinom može smanjiti fetalne razine mevalonata, koji je prekursor biosinteze kolesterola. Iz tih razloga, simvastatin se ne smije primjenjivati u žena koje su trudne, pokušavaju zatrudnjeti ili sumnjaju da su trudne. Mora se obustaviti liječenje simvastatinom za vrijeme trajanja trudnoće ili dok se ne utvrdi da žena nije trudna.

Dojenje
Nije poznato izlučuju li se fenofibrat, simvastatin i/ili njihovi metaboliti u majčino mlijeko. Stoga je Cholib kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost
U životinja su opaženi reverzibilni učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3).
Nema kliničkih podataka o plodnosti uz primjenu Choliba.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Fenofibrat ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Nakon stavljanja lijeka u promet, rijetko je prijavljena omagalica. Potrebno je voditi računa o toj nuspojavi prilikom upravljanja vozilima ili rada na strojevima za vrijeme terapije Cholibom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Najčešće prijavljivane nuspojave tijekom liječenja Cholibom bile su povišenje kreatinina u krvi, infekcija gornjeg respiratornog trakta, povećanje broja trombocita, gastroenteritis i povišenje alanin- aminotransferaze.

Tablični popis nuspojava
Tijekom četiri dvostruko slijepa klinička ispitivanja u trajanju od 24 tjedna, 1237 bolesnika istodobno je liječeno fenofibratom i simvastatinom. U objedinjenoj analizi iz ta četiri ispitivanja, stopa prekida liječenja zbog liječenja nuspojava bila je 5,0% (51 ispitanika na 1012) nakon 12 tjedana liječenja fenofibratom i simvastatinom 145 mg/20 mg dnevno i 1,8% (4 ispitanika na 225) nakon 12 tjedana liječenja fenofibratom i simvastatinom 145 mg/40 mg dnevno.

Nuspojave koje su prijavljivane tijekom liječenja u bolesnika koji su istodobno primali fenofibrat i simvastatin navedeni su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Nuspojave Choliba u skladu su sa saznanjima o njegovim dvjema djelatnim tvarima: fenofibratu i simvastatinu.

Učestalosti nuspojava definirane su na sljedeći način: vrlo često (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10); manje često (≥1/1000 i <1/100); rijetko (≥1/10000 i <1/1000); vrlo rijetko (<1/10000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave opažene kod istodobne primjene fenofibrata i simvastatina (Cholib)

Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojave**	**Učestalost**
Infekcije i infestacije	Infekcija gornjeg respiratornog trakta, gastroenteritis	često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Povećanje broja trombocita	često
Poremećaji jetre i žuči	Povišenje alanin-aminotransferaze	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Dermatitis i ekcem	manje često
Pretrage	Povišenje kreatinina u krvi (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)	vrlo često

Opis odabranih nuspojava
Povišenje kreatinina u krvi: 10% bolesnika imalo je povišenje kreatinina u odnosu na početnu vrijednost veće od 30 µmol/l kada je fenofibrat istodobno primijenjen sa simvastatinom, naspram 4,4% bolesnika na monoterapiji statinom. 0,3% bolesnika koji su istodobno primali navedene lijekove imalo je klinički značajna povišenja kreatinina do vrijednosti >200 µmol/l.

Dodatne informacije o pojedinačnim djelatnim tvarima u fiksnoj kombinaciji doze
Dodatne nuspojave povezane uz primjenu lijekova koji sadrže simvastatin ili fenofibrat opažene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet koje bi se mogle pojaviti s Cholibom navedene su u nastavku. Kategorije učestalosti temelje se na informacijama dostupnim iz Sažetaka opisa svojstava lijeka simvastatina i fenofibrata koji su dostupni u EU.

Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojave (fenofibrat)**	**Nuspojave (simvastatin)**	**Učestalost**
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Sniženi hemoglobin Smanjeni broj bijelih krvnih stanica		rijetko
		Anemija	rijetko
Poremećaji imunosnog sustava	Preosjetljivost		rijetko
		Anafilaksija	vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane		Šećerna bolest****	nepoznato
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica	vrlo rijetko
		Poremećaji spavanja, uključujući noćne more, depresija	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja		manje često
		Parestezija, omaglica, periferna neuropatija	rijetko
		Poremećaj pamćenja/Gubitak pamćenja	rijetko
		Miastenija gravis	nepoznato
Poremećaji oka		Zamagljen vid, oštećenje vida	rijetko
		Okularna miastenija	nepoznato

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave (fenofibrat)	Nuspojave (simvastatin)	Učestalost
Krvožilni poremećaji	Tromboembolija (plućna embolija, duboka venska tromboza)*		manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Intersticijska bolest pluća	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	Gastrointestinalni znakovi i simptomi (bol u abdomenu, mučnina, povraćanje, proljev, vjetrovi)		često
	Pankreatitis*		manje često
		Konstipacija, dispepsija	rijetko
Poremećaji jetre i žuči	Povišene transaminaze		često
	Kolelitijaza		manje često
	Komplikacije kolelitijaze (npr. kolecistitis, kolangitis, žučna kolika itd.)		nepoznato
		Povišenje gama-glutamil-transferaze	rijetko
		Hepatitis/žutica Zatajenje jetre	vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Teške kožne reakcije (npr. multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza i sl.)		nepoznato
	Preosjetljivost kože (npr. osip, svrbež, urtikarija)		manje često
	Alopecija		rijetko
	Fotosenzitivne reakcije		rijetko
		Sindrom preosjetljivosti***	rijetko
		Izbijanje lihenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom	vrlo rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mišićni poremećaji (npr. mijalgija, miozitis, grčevi i slabost mišića)		manje često
	Rabdomioliza sa ili bez zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.4)		rijetko
		Miopatija** Imunosno posredovana nekrotizirajuća miopatija (vidjeti dio 4.4) Tendinopatija	rijetko nije poznato
		Ruptura mišića	vrlo rijetko
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Seksualna disfunkcija		manje često
		Erektilna disfunkcija	nepoznato
		Ginekomastija	vrlo rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija	rijetko

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave (fenofibrat)	Nuspojave (simvastatin)	Učestalost
Pretrage	Povišenje razine homocisteina u krvi (vidjeti dio 4.4)*****		vrlo često
	Povišenje ureje u krvi		rijetko
		Povišenje alkalne fosfataze u krvi	rijetko
		Povišenje kreatin-fosfokinaze u krvi	rijetko
		Povišenje glikoziliranog hemoglobina	nepoznato
		Povišenje glukoze u krvi	nepoznato

Opis odabranih nuspojava

Pankreatitis
* U randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju FIELD, provedenom na 9795 bolesnika s šećernom bolešću tipa 2, opažen je statistički značajno povećanje broja slučajeva pankreatitisa kod bolesnika koji su primali fenofibrat naspram bolesnika koji su primali placebo (0,8% naspram 0,5%; p = 0,031).

Tromboembolija
* U ispitivanju FIELD, prijavljeno je statistički značajno povećanje incidencije plućne embolije (0,7% [32/4900 bolesnika] u placebo skupini, naspram1,1% [53/4895 bolesnika] u fenofibrat skupini; p = 0,022) i statistički neznačajno povećanje duboke venske tromboze (placebo: 1,0% [48/4900 bolesnika] naspram fenofibrata 1,4% [67/4895 bolesnika]; p = 0,074).

Miopatija
** U kliničkim ispitivanju, miopatija se obično pojavljivala u bolesnika liječenih simvastatinom 80 mg/dan u usporedbi s bolesnicima liječenima s 20 mg/dan (1,0%, naspram 0,02%).

Sindrom preosjetljivosti
*** Rijetko je prijavljivan očevidan sindrom preosjetljivosti, koji je uključivao neke od sljedećih značajki: angioedem, sindrom nalik lupusu, reumatska polimialgija, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopenija, eozinofilija, povećanje brzine sedimentacije eritrocita (ESR), artritis i artralgija, urtikarija, fotosenzitivnost, vrućica, crvenilo uz osjećaj vrućine, dispneja i malaksalost.

Šećerna bolest
**** Šećerna bolest: Rizični bolesnici (glukoza natašte 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m^2, povišeni trigliceridi, hipertenzija) moraju biti praćeni klinički i biokemijski u skladu s nacionalnim smjernicama.

Porast razine homocisteina u krvi
***** U ispitivanju FIELD prosječno povišenje razine homocisteina u krvi u bolesnika liječenih fenofibratom bio je 6,5 µmol/l i bio je reverzibilan nakon prekida liječenja fenofibratom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave
Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi/rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojave lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Cholib
Nije poznat specifičan antidot. Ako se sumnja na predoziranje, potrebno je osigurati simptomatsiko liječenje i prikladne potporne mjere.

Fenofibrat
Prijavljeni su nasumični slučajevi predoziranja fenofibratom. U većini slučajeva nisu prijavljeni simptomi predoziranja. Fenofibrat se ne može eliminirati hemodijalizom.

Simvastatin
Prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja simvastatinom; maksimalna uzeta doza bila je 3,6 g. Svi su se bolesnici oporavili bez negativnih posljedica. Ne postoji specifično liječenje u slučaju predoziranja. U tom slučaju, potrebno je primijeniti simptomatske i potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji modificiraju lipide, inhibitori HMG-CoA reduktaze u kombinaciji s drugim lijekovima koji modificiraju lipide, ATK oznaka: C10BA04

Mehanizam djelovanja

Fenofibrat
Fenofibrat je derivat fibrične kiseline, čiji su dokumentirani učinci na modifikaciju lipida u čovjeka posredovani aktivacijom peroksisomskih proliferator aktivirajućih receptora tipa alfa (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alpha*, PPARα).

Kroz aktivaciju PPARα, fenofibrat aktivira stvaranje lipoprotein lipaze i smanjuje stvaranje apoproteina CIII. Aktivacijom PPARα također se izaziva i sinteza apoproteina A1 i A2.

Simvastatin
Simvastatin, koji je inaktivni lakton, hidrolizira se u jetri do odgovarajućeg aktivnog oblika beta-hidroksilne kiseline, koja ima potentnu aktivnost inhibiranja HMG-CoA reduktaze (3 hidroksi - 3 metilglutaril-CoA-reduktaza). Taj enzim katalizira pretvorbu HMG-CoA u mevalonat, što je rani i ograničavajući korak u biosintezi kolesterola.

Cholib:
Cholib sadrži fenofibrat i simvastatin, koji imaju različite načine djelovanja, kao što je opisano u prethodnom tekstu.

Farmakodinamički učinci

Fenofibrat
Ispitivanja s fenofibratom na frakcijama lipoproteina pokazala su sniženja u razinama LDL-C-a i VLDL-C-a. Razine HDL-C-a često su povišene. LDL i VLDL trigliceridi su sniženi. Sveukupni učinak je smanjeni omjer lipoproteina male i vrlo male gustoće u odnosu na lipoproteine visoke gustoće.

Fenofibrat ima također urikozurični učinak, koji dovodi do sniženja razina mokraćne kiseline za približno 25%.

Simvastatin
Pokazalo se da simvastatin snižava koncentraciju normalnog i povišenog LDL-C-a. LDL nastaje iz lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL) i razgrađuje se ponajprije putem LDL receptora s visokim

afinitetom za LDL. Mehanizam kojim simvastatin snižava LDL može uključivati i snižavanje koncentracije VLDL kolesterola (VLDL-C) i indukciju LDL receptora, što dovodi do smanjenog stvaranja i pojačane razgradnje LDL-C-a. Tijekom liječenja simvastatinom također se značajno snižavaju razine apolipoproteina B. Simvastatin, dodatno, umjereno povisuje razine HDL-C-a te snizuje TG u plazmi. Rezultat tih promjena su sniženi omjeri UK-a prema HDL-C-u i LDL-a prema HDL-C-u.

Cholib
Pojedinačni učinci simvastatina i fenofibrata su komplementarni.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Cholib
Četiri ključna klinička ispitivanja provedena su u kliničkom programu. Ukupno 7583 ispitanika s miješanom dislipidemijom ušlo je u 6-tjedno razdoblje uvođenja statina. Od njih, 2474 ispitanika randomizirano je za 24-tjedno liječenje, 1237 ispitanika istodobno je primalo fenofibrat i simvastatin, a 1230 ispitanika primalo je monoterapiju statinom, sve primjenjivano navečer.

Korištena vrsta i doza statina:

		Od 0. tjedna do 12. tjedna		**Od 12. tjedna do 24. tjedna**	
Ispitivanje	**6-tjedno uvođenje statina**	**Monoterapija statinom**	**Kombinacija fenofibrat / simvastatin**	**Monoterapija statinom**	**Kombinacija fenofibrat / simvastatin**
0501	simvastatin 20 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 20 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg
0502	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg
0503	atorvastatin 10 mg	atorvastatin 10 mg	simvastatin 20 mg	atorvastatin 20 mg	simvastatin 40 mg
0504	pravastatin 40 mg	pravastatin 40 mg	simvastatin 20 mg	pravastatin 40 mg	simvastatin 40 mg

Cholib 145/40
U ispitivanju 0502 procijenjena je konstantna doza kombinacije fenofibrat-simvastatin uz statin kao komparator tijekom 24-tjednog dvostruko-slijepog razdoblja. Primarni kriterij djelotvornosti bila je superiornost kombincije fenofibrata 145 i simvastatina 40 mg naspram simvastatina 40 mg u snižavanju TG-a i LDL-C-a te povišenju HDL-C-a u 12. tjednu.

U 12. tjednu i 24. tjednu kombinacija fenofibrata 145 mg i 40 mg simvastatina (F145/S40) pokazala je superiornost u odnosu na 40 mg simvastatina (S40) u snižavanju TG-a i povišenju HDL-C-a.

Kombinacija F145/S40 pokazala je superiornost u odnosu na S40 u snižavanju LDL-C-a samo u 24. tjednu, od beznačajnog dodatnog 1,2%-tnog sniženja LDL-C-a u 12. tjednu do statistički značajnog 7,2%-tnog sniženja u 24. tjednu.

Postotak promjene nakon 12 i 24 tjedna od početne vrijednosti TG, LDL-C i HDL-C Potpuna analiza uzorka ispitanika				
Lipidni parametar (mmol/l)	**feno 145+simva 40 (n = 221)**	**simva 40 (n = 219)**	**Usporedba liječenja***	**P-vrijednost**
Nakon 12 tjedana	**Srednja vrijednost (SD) % promjene**			
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
Nakon 24 tjedna	**Srednja vrijednost (SD) % promjene**			
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

***** Usporedba liječenja sastoji se od razlike između srednjih vrijednosti najmanjih kvadrata (LS) za feno 145 + simva 40 i simva 40, kao i odgovarajući 95%-tni CI.

Rezultati bioloških parametara od interesa u 24. tjednu prikazani su u donjoj tablici.
F145/S40 pokazao je statistički značajnu superiornost u svim parametrima osim u povišenju ApoA1.

ANCOVA (analiza kovarijance) postotka promjene nakon 24. tjedna od početne vrijednosti UK-a, ne-HDL-C-a, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI i fibrinogena – Potpuna analiza uzorka ispitanika					
Parametar	**Terapijska skupina**	**n**	**Srednje vrijednosti (SD)**	**Usporedba liječenja***	**P-vrijednost**
UK (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
Ne-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

*****Usporedba liječenja sastoji se od razlike između srednjih vrijednosti LS za feno 145 + simva 40 i simva 40, kao i odgovarajući 95%-tni CI. LS (srednja vrijednost najmanjih kvadrata), SD (standardna devijacija)

Cholib 145/20
U ispitivanju 0501 procijenjene su 2 različite doze kombinacije fenobirat-simvastatin u usporedbi s 40 mg simvastatina tijekom 24-tjednog dvostruko-slijepog razdoblja. Primarni kriterij djelotvornosti bila je superiornost kombinacije fenofibrata 145 i 20 mg simvastatina naspram 40 mg simvastatina u snižavanju TG-a i povišenju HDL-C-a te neinferiornost u snižavanju LDL-C-a u 12. tjednu.

Srednja vrijednost postotka promjene nakon 12 tjedna od početne vrijednosti Potpuna analiza uzorka ispitanika				
Parametar	**feno 145+simva 20 (n = 493) srednja vrijednost (SD)**	**simva 40 (n = 505) srednja vrijednost (SD)**	**Usporedba liječenja***	**P-vrijednost**
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)	nd
HDL-C (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
UK (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Ne-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

*Usporedba liječenja: razlika između srednjih vrijednosti LS za feno 145 + simva 20 i simva 40, kao i odgovarajući 95%-tni interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI).

Nakon prvih 12 tjedana liječenja, kombinacija 145 mg fenofibrata i 20 mg simvastatina pokazala je superiornost u odnosu na 40 mg simvastatina u snižavanju triglicerida i povišenja HDL-C-a, ali nije zadovoljio kriterije neinferiornosti na LDL-C. Kombinacija 145 mg fenofibrata i 20 mg simvastatina pokazala je statistički značajnu superiornost na povišenje apoA1 te sniženje fibrinogena u usporedbi s 40 mg simvastatina.

Potporno ispitivanje
Kliničko ispitivanje lipida ACCORD (engl. *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) bilo je randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje na 5518 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenih fenofibratom kao dodatak simvastatinu. Terapija fenofibrat plus simvastatin nije pokazala bilo kakve značajne razlike u usporedbi s monoterapijom simvastatinom u smislu primarnog složenog ishoda, koji je obuhvaćao nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar i kardiovaskularnu smrt (omjer rizika [HR] 0,92; 95% CI 0,79 – 1,08; p = 0,32; apsolutno smanjenje rizika: 0,74%). U unaprijed definiranoj podskupini bolesnika s dislipidemijom, definiranih kao oni u najnižoj trećini HDL-C (≤34 mg/dl ili 0,88 mmol/l) i najvišoj trećini TG (≥204 mg/dl ili 2,3 mmol/l) kao početnoj vrijednosti, terapija fenofibrat plus simvastatin pokazala je relativno sniženje od 31% u usporedbi s monoterapijom simvastatinom za složeni primarni ishod (omjer rizika [HR] 0,69; 95% CI 0,49 – 0,97; p = 0,03; apsolutno smanjenje rizika: 4,95%). Analiza druge unaprijed definirane podskupine pokazala je statistički značajni utjecaj spola na ishod liječenja (p = 0,01), pokazujući moguću korist liječenja kombiniranom terapijom kod muškaraca (p = 0,037), ali potencijalno viši rizik za primarni ishod kod žena liječenih kombiniranom terapijom u usporedbi s monoterapijom simvastatinom (p = 0,069). To nije opaženo u prethodno navedenoj podskupini bolesnika s dislipidemijom, ali također nije bilo jasnih dokaza koristi kod žena s dislipidemijom liječenih s fenofibratom plus simvastatin, a mogući štetan učinak u ovoj podskupini se ne može isključiti.

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Cholib u svim podskupinama pedijatrijske populacije s miješanom dislipidemijom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Omjeri geometrijske sredine i 90%-tni CI-evi za usporedbu AUC, AUC(0-t) i C_{max} fenofibrične kiseline, simvastatina i simvastatinske kiseline tablete fiksne kombinacije doze Choliba 145 mg/40 mg i istodobne primjene odvojenih tableta fenofibrata 145 mg i simvastatina 40 mg kao što je korišteno u kliničkom programu, bili su svi unutar bioekvivalentnog intervala od 80 – 125%.

Apsorpcija
Maksimalne koncentracije fenofibrata u plazmi (C_{max}) postižu se 2 do 4 sata nakon peroralne primjene. Pri kontinuiranom liječenju, u svakom su pojedincu koncentracije u plazmi stabilne.

Fenofibrat je topiv u vodi i mora se uzimati uz hranu radi bolje apsorpcije. Primjena mikroniziranog fenofibrata i tehnologije NanoCrystal® za formulaciju tablete fenofibrata 145 mg poboljšava njezinu apsorpciju. Uporaba mikroniziranog fenofibrata i tehnologije NanoCrystal® za formulaciju tablete fenofibrata 145 mg poboljšava njezinu apsorpciju.

Za razliku od prethodnih formulacija fenofibrata, maksimalna koncentracija u plazmi i ukupna izloženost te formulacije neovisni su od unosa hrane.

Ispitivanje učinka hrane primjenom te formulacije tableta fenofibrata od 145 mg kod zdravih muških i ženskih ispitanika natašte i nakon uzimanja visokomasnog obroka, pokazalo je da hrana ne utječe na izloženost (AUC i C_{max}) fenofibričnoj kiselini.

Stoga se fenofibrat u Cholibu smije uzimati bez obzira na obroke.

Kinetička ispitivanja nakon primjene jednokratne doze i kontinuiranog liječenja pokazala su da se lijek ne akumulira.

Simvastatin je inaktivni lakton koji se in vivo brzo hidrolizira u odgovarajuću beta-hidroksi kiselinu, potentan inhibitor HMG-CoA reduktaze. Hidroliza se uglavnom odvija u jetri; a brzina hidrolize u ljudskoj plazmi je vrlo spora.

Simvastatin se dobro apsorbira i prolazi opsežan prvi prolazak kroz jetru. Ekstrakcija u jetri ovisi o prokrvljenosti jetre. Jetra je primarno mjesto djelovanja aktivnog oblika lijeka. Raspoloživost beta-hidroksi kiseline u sistemskoj cirkulaciji nakon peroralne doze simvastatina niža je od 5% primijenjene doze. Najviša koncentracija aktivnih inhibitora u plazmi postiže se približno 1 – 2 sata nakon primjene simvastatina. Istodobno uzimanje s hranom ne utječe na apsorpciju.

Farmakokinetika jednokratnih i višestrukih doza simvastatina pokazala je da nema akumulacije lijeka nakon višestrukog doziranja.

Distribucija
Fenofibrična kiselina snažno se veže za albumin u plazmi (više od 99%).
>95% simvastatina i njegovih aktivnih metabolita veže se za proteine plazme.

Biotransformacija i eliminacija
Nakon peroralne primjene fenofibrat se brzo hidrolizira uz pomoć esteraza u aktivni metabolit fenofibričnu kiselinu. Fenofibrat se u plazmi ne može dokazati u nepromijenjenu obliku. Fenofibrat nije supstrat za CYP3A4. Nije uključen u metabolizam u jetrenim mikrosomima.

Lijek se uglavnom izlučuje mokraćom. Unutar 6 dana eliminira se praktički sav lijek. Fenofibrat se pretežno izlučuje u obliku fenofibrične kiseline i njenog glukuronidnog konjugata. Prividni klirens fenofibrične kiseline iz plazme u starijih se osoba ne mijenja.

Kinetička ispitivanja nakon primjene jednokratne doze i kontinuiranog liječenja pokazala su da se lijek ne akumulira. Fenofibrična kiselina ne eliminira se hemodijalizom.

Srednja vrijednost poluvijeka u plazmi: poluvijek eliminacije fenofibrične kiseline iz plazme je približno 20 sati.

Simvastatin je supstrat CYP 3A4 i efluksnog transportera BCRP-a. Simvastatin se aktivno unosi u hepatocite transporterom OATP1B1. Glavni metaboliti simvastatina prisutni u ljudskoj plazmi su beta-hidroksi kiselina i četiri dodatna aktivna metabolita. Nakon peroralne doze radioaktivnog simvastatina u ljudi, 13% radioaktivnosti je izlučeno mokraćom i 60% u stolici unutar 96 sati. Količina nađena u stolici predstavlja apsorbirani lijek izlučen putem žuči, kao i neapsorbirani lijek. Nakon intravenske injekcije beta-hidroksi kiseline, poluvijek je u prosjeku 1,9 sati. Prosječno se 0,3% intravenske doze izluči u mokraći kao inhibitori.

Učinci ponovljene primjene fenofibrata na farmakokinetiku jednokratnih ili višestrukih doza simvastatina istraženi su u dva mala ispitivanja (n = 12) kojima je uslijedilo jedno veće ispitivanje (n = 85) na zdravim ispitanicima.

U jednom ispitivanju AUC simvastatinske kiseline (SVA), glavnog aktivnog metabolita simvastatina, bio je smanjen za 42% (90% CI 24% – 56%) kada je jednokratna doza od 40 mg simvastatina kombinirana s ponovljenom primjenom 160 mg fenofibrata. U drugom ispitivanju [Bergman et al, 2004] ponovljena istodobna primjena 80 mg simvastatina i 160 mg fenofibrata dovela je do smanjenja AUC-a SVA-a za 36% (90% CI 30% – 42%). U većem ispitivanju opaženo je smanjenje AUC-a SVA-a za 21% (90% CI 14% – 27%) nakon ponovljene istodobne primjene 40 mg simvastatina i 145 mg fenofibrata navečer. To se nije značajno razlikovalo od smanjenja AUC-a SVA-a za 29% (90% CI 22% – 35%) koje je opaženo kada je istodobna primjena bila u razmaku od 12 sati: 40 mg simvastatina navečer i 145 mg fenofibrata ujutro. Nije istraživano ima li fenofibrat učinak na druge aktivne metabolite simvastatina. Točan mehanizam interakcije nije poznat. U dostupnim kliničkim podacima se ne smatra da se učinak na smanjenje LDL-C-a značajno razlikuje od monoterapije simvastatinom kada se LDL-C kontrolira na početku liječenja.

Ponovljena primjena 40 ili 80 mg simvastatina, najviše registrirane doze, nije utjecala na razine fenofibrične kiseline u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.

Posebne populacije
Nositelji alela c.521T>C gena SLCO1B1 imaju nižu aktivnost OATP1B1. Srednja izloženost (AUC) glavnom aktivnom metabolitu, simvastatinskoj kiselini, je 120% u heterozigotnih nositelja (CT) alela C i 221% u homozigotnih nositelja (CC) u odnosu na onu u bolesnika koji imaju najčešći genotip (TT). Alel C ima učestalost od 18% u europskoj populaciji. U bolesnika s polimorfizmom SLCO1B1 postoji rizik od povećane izloženosti simvastatinu, što može rezultirati povećanim rizikom od rabdomiolize (vidjeti dio 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena neklinička ispitivanja s fiksnom kombinacijom doze Choliba.

Fenofibrat
Ispitivanja akutne toksičnosti nisu dala značajne informacije o specifičnoj toksičnosti fenofibrata.

U tromjesečnom peroralnom nekliničkom ispitivanju u štakora provedenom s fenofibričnom kiselinom, aktivnim metabolitom fenofibrata, zapažene su toksičnost skeletne muskulature (naročito one bogate nisko-oksidativnim mišićnim vlaknima tipa I) i degeneracija srca, anemija i smanjena tjelesna težina pri razinama izlaganja ≥50 puta ljudske izloženosti za skeletnu toksičnost i >15 puta za kardiomiotoksičnost.

Reverzibilni ulkusi i erozije u gastointestinalnom traktu pojavile su se u pasa liječenih tijekom 3 mjeseca pri izloženosti otprilike 7 puta većim od kliničkog AUC-a.

Ispitivanja mutagenosti fenofibrata dala su negativne rezultate.

U ispitivanjima karcinogenosti na štakorima i miševima nađeni su tumori jetre, što se pripisuje proliferaciji peroksisoma. Te su promjene specifične za glodavce i nisu opažene u usporedivim razinama doza u ostalih životinjskih vrsta. To nije od značenja za terapijsku primjenu u ljudi.

Ispitivanja na miševima, štakorima i kunićima nisu pokazala nikakve teratogene učinke. Uočeni su toksični učinci pri rasponu doza koje izazivaju materinsku toksičnost. Pri visokim dozama opaženi su produljenje gestacijskog razdoblja i teškoće pri okotu.

U nekliničkim ispitivanjima reproduktivne toksičnosti provedenima s fenofibratom nisu uočeni utjecaji na plodnost. Međutim, u ispitivanju toksičnosti ponovljene doze s fenofibričnom kiselinom u mladih pasa, opažene su reverzibilna hipospermija i testikularna vakuolizacija te nezrelost jajnika.

Simvastatin
Na temelju rezultata konvencionalnih ispitivanja farmakodinamike, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti i karcinogenosti provedenih na životinjama, nema drugih rizika za bolesnika osim onih koji se mogu očekivati kao posljedica farmakološkog mehanizma djelovanja. Kod štakora i kunića, najviše podnošljive doze simvastatina nisu uzrokovale malformacije fetusa niti su utjecale na plodnost, reproduktivnu funkciju ili neonatalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

butilhidroksianizol (E320)
laktoza hidrat
natrijev laurilsulfat
škrob, prethodno geliran (kukuruzni)
natrijev dokuzat
saharoza
citratna kiselina hidrat (E330)
hipromeloza (E464)
krospovidon (E1202)
magnezijev stearat (E572)
celuloza, mikrokristalična, silicificirana (sastoji se od celuloze, mikrokristalične i silicijevog dioksida, koloidnog, bezvodnog)
askorbatna kiselina (E300)

Film ovojnica:

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran (E1203)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
lecitin (iz soje (E322))
ksantanska guma (E415)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Al/Al blisteri
Veličine pakiranja: 10, 30 i 90 filmom obloženih tableta.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. kolovoza 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 16. svibnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar šest mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Slijedom navedenog, nositelj odobrenja će ta izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.

OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Cholib 145 mg/20 mg filmom obložene tablete
fenofibrat/simvastatin

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Jedna tableta sadrži 145 mg fenofibrata i 20 mg simvastatina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži: laktozu, saharozu, lecitin (iz soje (E322)), bojilo sunset yellow FCF (E110).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irska

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/866/001 10 filmom obloženih tableta
EU/1/13/866/002 30 filmom obloženih tableta
EU/1/13/866/005 90 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Cholib 145 mg/20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

<PC: {broj} [oznaka lijeka]
SN: {broj} [serijalizacijski broj]
NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]>

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Cholib 145 mg/20 mg tablete
fenofibrat/simvastatin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatris

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Cholib 145 mg/40 mg filmom obložene tablete
fenofibrat/simvastatin

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Jedna tableta sadrži 145 mg fenofibrata i 40 mg simvastatina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži: laktozu, saharozu, lecitin (iz soje (E322))

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irska

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/866/003 10 filmom obloženih tableta
EU/1/13/866/004 30 filmom obloženih tableta
EU/1/13/866/006 90 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Cholib 145 mg/40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

<PC: {broj} [oznaka lijeka]
SN: {broj} [serijalizacijski broj]
NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]>

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Cholib 145 mg/40 mg tablete
fenofibrat/simvastatin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatris

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Cholib 145 mg/20 mg filmom obložene tablete

fenofibrat/simvastatin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Cholib i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Cholib
3. Kako uzimati Cholib
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Cholib
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Cholib i za što se koristi

Cholib sadrži dvije različite djelatne tvari: fenofibrat (pripada skupini koja se zove „fibrati”) i simvastatin (pripada skupini koja se zove „statini”). Obje djelatne tvari koriste se za snižavanje razina ukupnog kolesterola, „lošeg” kolesterola (LDL kolesterol) i masnih tvari koje se zovu trigliceridi u krvi. Nadalje, obje povisuju razine „dobrog” kolesterola (HDL kolesterol).

Što moram znati o kolesterolu i trigliceridima?

Kolesterol je jedna od nekoliko masnoća prisutnih u Vašoj krvi. Vaš ukupni kolesterol sastoji se uglavnom od LDL i HDL kolesterola.

LDL kolesterol često se naziva „lošim” kolesterolom zato što se može nakupiti u stijenkama arterija i stvoriti plak. Tijekom vremena, to nakupljanje plaka može dovesti do začepljenja Vaših arterija.

HDL kolesterol često se naziva „dobrim” kolesterolom zato što pomaže u sprečavanju nakupljanja „lošeg” kolesterola u arterijama i zato što štiti od bolesti srca.

Trigliceridi su još jedna masnoća u Vašoj krvi. Mogu povisiti Vaš rizik od srčanih tegoba.

U većine ljudi, najprije nema znakova problema s kolesterolom ili trigliceridima. Vaš liječnik može izmjeriti lipide jednostavnom krvnom pretragom. Redovito posjećujte svog liječnika da biste pratili razine Vaših lipida.

Cholib se koristi u odraslih s visokim rizikom od problema poput srčanog udara i moždanog udara s visokim razinama 2 vrste masnoća (trigliceridi i LDL kolesterol) u krvi. Daje se radi snižavanja triglicerida i povisivanja dobrog kolesterola (HDL kolesterol) u pacijenata kod kojih se loš kolesterol (LDL kolesterol) već kontrolira samim simvastatinom u dozi od 20 mg.

Morate se pridržavati dijete s niskim sadržajem masnoća ili poduzeti druge mjere (npr. tjelovježba, smanjenje težine) tijekom liječenja Cholibom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Cholib

Nemojte uzimati Cholib:

- ako ste alergični na fenofibrat ili simvastatin ili bilo koje druge sastojke Choliba (navedeni u dijelu 6)
- Ako ste alergični na kikiriki, ulje od kikirikija, sojin lecitin ili srodne tvari
- Ako ste, dok ste uzimali druge lijekove, imali alergijsku reakciju ili oštećenje kože na sunčevo ili UV svjetlo (ti lijekovi sadrže druge fibrate i protuupalni lijek koji se zove „ketoprofen")
- Ako imate problema s jetrom ili žučnim mjehurom
- Ako imate pankreatitis (upalu gušterače koja uzrokuje bol u trbuhu), a koja nije uzrokovana visokim razinama masnoća u krvi
- Ako imate umjerene ili teške probleme s bubrezima
- Ako ste imali probleme s mišićima tijekom liječenja za smanjivanje razine masnoća u krvi bilo kojom djelatnom tvari u ovom lijeku, ili s drugim statinima (kao što su atorvastatin, pravastatin ili rosuvastatin) ili fibratima (kao što su bezafibrat ili gemfibrozil)
- Ako već uzimate sljedeće lijekove:
    - danazol (sintetski hormon za liječenje endometrioze)
    - ciklosporin (lijek koji često uzimaju bolesnici s presađenim organom)
    - itrakonazol, ketokonazol, flukonazol ili posakonazol (lijekovi za gljivične infekcije)
    - inhibitore proteaze HIV-a kao što su indinavir, nelfinavir, ritonavir i sakvinavir (lijekovi koji se koriste kod HIV-infekcija i AIDS-a)
    - kobicistat (lijek koji se koristi kod HIV-infekcija)
    - glekaprevir ili pibrentasvir (koji se upotrebljavaju za liječenje infekcije virusom hepatitisa C)
    - eritromicin, klaritromicin ili telitromicin (lijekovi za bakterijske infekcije)
    - nefazodon (lijek za depresiju)
- Ako se već liječite i nastavit ćete liječenje s:
    - fibratom (npr. gemfibrozil)
    - statinom (lijekovi za snižavanje razina masnoća u krvi, npr. simvastatin, atorvastatin)
- Ako ste mlađi od 18 godina
- Ako ste trudni ili dojite

Nemojte uzimati Cholib ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Cholib:
- ako imate smanjenu aktivnost štitnjače (hipotireoza)
- ako se trebate podvrgnuti kirurškoj operaciji. Možda ćete trebati nakratko prestati uzimati Cholib
- ako pijete velike količine alkohola (više od 21 jedinice (210 ml) tjedno čistog alkohola)
- ako imate bol u prsnom košu i osjećate nedostatak zraka. To mogu biti znakovi krvnog ugruška u plućima (plućna embolija)
- ako imate tešku bolest pluća
- ako imate bolest bubrega
- ako Vi ili bliski član obitelji imate nasljedni problem s mišićima
- ako uzimate, ili ako ste uzeli ili dobili u posljednjih 7 dana lijek koji se zove fusidatna kiselina (lijek za bakterijsku infekciju)
- ako uzimate antivirusne lijekove za hepatitis C kao što su elbasvir ili grazoprevir (koji se upotrebljavaju za liječenje infekcije virusom hepatitisa C)

- ako imate ili ste imali miasteniju (bolest s općom slabosti mišića, uključujući u nekim slučajevima mišiće koji se koriste pri disanju) ili okularnu miasteniju (bolest koja uzrokuje slabost očnog mišića) jer statini ponekad mogu pogoršati stanje ili dovesti do pojave miastenije (vidjeti dio 4.).

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, razgovarajte s Vašim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja Choliba. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Također obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako imate konstantnu mišićnu slabost. Možda će biti potrebni dodatni testovi i lijekovi kako bi se to dijagnosticiralo i liječilo.

Vaš liječnik Vas treba uputiti na pretragu krvi prije nego počnete uzimati Cholib. Time će provjeriti koliko dobro radi Vaša jetra.

Vaš liječnik Vas možda uputi na pretrage krvi radi provjere koliko dobro radi Vaša jetra i nakon početka uzimanja Choliba.

Dok uzimate ovaj lijek, Vaš će Vas liječnik pažljivo pratiti ako imate šećernu bolest ili ako postoji rizik da razvijete šećernu bolest. Postoji rizik da razvijete šećernu bolest ako imate visoke razine šećera i masnoća u krvi, ako imate prekomjernu tjelesnu težinu i povišeni krvni tlak.

Liječnik Vas može uputiti na pretragu krvi radi provjere Vaših mišića prije početka liječenja.

Djeca i adolescenti

Cholib ne smiju uzimati djeca i adolescenti (mlađi od 18 godina).

Drugi lijekovi i Cholib

Osobito je važno da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To se odnosi i na lijekove koji se nabavljaju bez recepta, uključujući biljne lijekove.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- danazol (sintetski hormon koji se koristi za liječenje endometrioze)
- ciklosporin (lijek koji često uzimaju bolesnici s presađenim organom)
- itrakonazol, ketokonazol, flukonazol ili posakonazol (lijekovi za gljivične infekcije)
- inhibitore proteaze HIV-a kao što su indinavir, nelfinavir, ritonavir i sakvinavir (lijekovi koji se koriste kod HIV-infekcija i AIDS-a)
- kobicistat (lijek koji se koristi kod HIV-infekcija)
- glekaprevir ili pibrentasvir (koji se upotrebljavaju za liječenje infekcije virusom hepatitisa C)
- eritromicin, klaritromicin ili telitromicin (lijekovi za bakterijske infekcije)
- nefazodon (lijek za depresiju)
- fibrat (npr. fenofibrat, gemfibrozil)
- statin (lijekovi za snižavanje razina masnoća u krvi, npr. simvastatin, atorvastatin)
- daptomicin (lijek koji se koristi za liječenje kompliciranih infekcija kože i kožnih struktura te stanja kod kojeg su bakterije prisutne u krvi)
- ribociklib (primjenjuje se za liječenje raka dojke)
- palbociklib (primjenjuje se za liječenje raka dojke)

Nemojte uzimati Cholib ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Osobito obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova (uzimanje Choliba s bilo kojim od sljedećih lijekova može povećati rizik od problema s mišićima):

- visoke doze od najmanje 1 grama dnevno niacina (nikotinske kiseline) ili liječenje koje sadrži niacin (lijek za snižavanje razina masnoća u krvi)
- kolhicin (lijek za liječenje gihta).

Nemojte uzimati fusidatnu kiselinu (lijek za bakterijske infekcije) dok uzimate ovaj lijek.

Osim navedenih lijekova, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koji od sljedećih lijekova:

- antikoagulanse kao što su varfarin, fluindion, fenprokumon ili acenokumarol (lijekovi za sprečavanje stvaranja krvnih ugrušaka)
- pioglitazon (posebna skupina lijekova za liječenje šećerne bolesti)
- rifampicin (lijek koji se koristi za liječenje tuberkuloze)
- elbasvir ili grazoprevir (koji se upotrebljavaju za liječenje infekcije virusom hepatitisa C).

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, razgovarajte s Vašim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja Choliba. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Cholib s hranom i pićem

Sok od grejpa sadrži jedan ili više sastojaka koji mijenjaju način kako tijelo koristi Cholib. Nemojte piti sok od grejpa uz Cholib jer može povećati rizik od problema s mišićima.

Trudnoća i dojenje

- Nemojte uzimati Cholib ako ste trudni, pokušavate zatrudnjeti ili mislite da biste mogli biti trudni. Ako zatrudnite dok uzimate Cholib, prestanite ga odmah uzimati i obratite se liječniku.
- Nemojte uzimati Cholib ako dojite ili planirate dojiti Vaše dijete, jer nije poznato prelazi li lijek u majčino mlijeko.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će Cholib utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada na strojevima. Međutim, treba voditi računa da su neki ljudi imali omaglicu nakon uzimanja Choliba.

Važne informacije o nekim sastojcima Choliba

Cholib sadrži vrste šećera koji se zovu laktoza i saharoza. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

Cholib sadrži sojin lecitin. Ako ste alergični na kikiriki, soju ili ulje od kikirikija nemojte uzimati Cholib.

Cholib sadrži bojilo sunset yellow FCF (E110) koje može uzrokovati alergijske reakcije.

3. Kako uzimati Cholib

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će odrediti koja Vam jačina odgovara, ovisno o Vašem zdravstvenom stanju, Vašem trenutnom liječenju i rizicima kojima ste skloni.
Uobičajena doza je jedna tableta dnevno.
Možete uzimati Cholib s hranom ili bez nje.
Progutajte tabletu s čašom vode.
Nemojte drobiti ili žvakati tabletu.

Morate nastaviti s dijetom s niskim sadržajem masnoća ili poduzeti druge mjere (npr. tjelovježba, smanjenje težine) dok uzimate Cholib.

Ako uzmete više Choliba nego što ste trebali

Ako ste uzeli više Choliba nego što ste trebali ili ako je netko drugi uzeo Vaš lijek, obavijestite liječnika ili ljekarnika ili se obratite najbližoj bolnici.

Ako ste zaboravili uzeti Cholib

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu. Uzmite sljedeću tabletu u uobičajeno vrijeme sljedećeg dana. Ako ste zabrinuti zbog toga, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, Cholib može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

- Neobjašnjiva bol, osjetljivost ili slabost mišića može biti znak razgradnje mišića. Stoga se odmah obratite liječniku ako imate takve simptome. To je zato što su u rijetkim slučajevima problemi s mišićima bili ozbiljni, uključujući razgradnju mišića, što može dovesti do oštećenja bubrega ili, u vrlo rijetkim slučajevima, čak do smrti. U usporedbi sa samim fibratom ili statinom, rizik od razgradnje mišića povećan je kada uzimate ova 2 lijeka zajedno, kao u Cholibu. Viši je u ženskih bolesnica ili u bolesnika u dobi od 65 godina ili stariji.

Neki su bolesnici imali sljedeće ozbiljne nuspojave dok su uzimali fenofibrat ili simvastatin (obje djelatne tvari u Cholibu):

- reakcije preosjetljivosti (alergijske reakcije) uključujući: oticanje lica, jezika i grla, što može uzrokovati otežano disanje (angioedem) (rijetko)
- ozbiljna alergijska reakcija koja uzrokuje otežano disanje ili omaglicu (anafilaksija) (vrlo rijetko)
- reakcija preosjetljivosti na Cholib sa simptomima kao što su: bol ili upala zglobova, upala krvnih žila, neuobičajen nastanak modrica, izbijanje kožnih promjena i oticanje, koprivnjača, osjetljivost kože na sunce, vrućica, crvenilo uz osjećaj vrućine, nedostatak zraka i loše osjećanje, slika bolesti nalik lupusu (uključujući osip, poremećaje zglobova i učinke na bijele krvne stanice)
- grčevi ili bolni, osjetljivi ili slabi mišići, puknuće mišića - to mogu biti znakovi upale ili razgradnje mišića, što može dovesti do oštećenja bubrega ili čak do smrti
- bol u trbuhu - to može biti znak da Vam je gušterača upaljena (pankreatitis)
- bol u prsnom košu i osjećaj nedostatka zraka - to mogu biti znakovi krvnog ugruška u plućima (plućna embolija)
- bol, crvenilo ili oticanje nogu - to mogu biti znakovi krvnog ugruška u nozi (duboka venska tromboza)
- žutilo kože i bjeloočnica (žutica), ili povišenje jetrenih enzima - to mogu biti znakovi upaljene jetre (hepatitis i zatajenje jetre)

- povećana osjetljivost kože na sunčevu svjetlost, UV lampe i solarij
- osip koji se može pojaviti na koži ili ranice u ustima (izbijanje lihenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom)

Ako se pojavi bilo koja od prethodno navedenih ozbiljnih nuspojava, prestanite uzimati Cholib i odmah obavijestite liječnika ili se uputite na hitnu pomoć u najbližu bolnicu - možda trebate hitnu medicinsku pomoć.

Neki bolesnici imali su sljedeće nuspojave dok su uzimali Cholib, fenofibrat ili simvastatin:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti kod više od 1 od 10 osoba):

- Povišenje razine „kreatinina" u krvi (tvar koju izlučuju bubrezi)
- Povišenje razina „homocisteina" u krvi (prevelika količina ove aminokiseline u krvi povezana je s višim rizikom od koronarne bolesti srca, moždanog udara i bolesti perifernih krvnih žila, iako nije utvrđena uzročno posljedična veza)

Česte nuspojave (mogu se javiti kod manje od 1 od 10 osoba):

- povećanje broja trombocita u krvi
- povišene vrijednosti jetrene funkcije u pretragama krvi (transaminaze)
- poremećaji probave (bol u trbuhu, mučnina, povraćanje, proljev i vjetrovi)
- infekcija gornjih dišnih puteva

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod manje od 1 od 100 osoba):

- problemi s mišićima
- žučni kamenci
- osipi, svrbež, crvene mrlje po koži
- glavobolja
- seksualne teškoće

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod manje od 1 od 1000 osoba):

- nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- utrnulost ili slabost u rukama i nogama
- smetenost
- osjećaj omaglice
- osjećaj iscrpljenosti (astenija)
- povišenje „ureje" - koju stvaraju bubrezi - vidljivo u pretragama
- povišenje „gama-glutamil-transferaze" - koju stvara jetra - vidljivo u pretragama
- povišenje „alkalne fosfataze" - koju stvara žučni sustav - vidljivo u pretragama
- povišenje „kreatin-fosfokinaze" - koju stvaraju mišići - vidljivo u pretragama
- pad hemoglobina (koji prenosi kisik u krvi) i bijelih krvnih stanica - vidljivo u pretragama
- poremećaj spavanja
- slabo pamćenje ili gubitak pamćenja
- gubitak kose
- zatvor
- probavne tegobe
- zamagljen vid i oštećenje vida

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti kod manje od 1 od 10000 osoba):

- ginekomastija (povećanje dojki u muškaraca)

Sljedeće nuspojave također su prijavljene, ali se njihova učestalost ne može procijeniti iz dostupnih podataka (učestalost nije poznata):

- teški alergijski kožni osip s mjehurićima
- komplikacije žučnih kamenaca kao što je grčevita bol zbog kamenaca u žučnom kanalu, infekcije žučnih kanala ili žučnog mjehura
- šećerna bolest
- erektilna disfunkcija
- osjećaj depresije
- poremećaji sna uključujući noćne more
- specifična bolest pluća s teškoćom pri disanju (zove se intersticijska bolest pluća)
- mišićna slabost koja je konstantna
- povišene razine „glikoziliranog hemoglobina" i glukoze u krvi - pokazatelji kod kontrole šećera u krvi u šećernoj bolesti) - pokazuju ih pretrage
- miastenija gravis (bolest koja uzrokuje opću slabost mišića, uključujući u nekim slučajevima mišiće koji se koriste pri disanju). Okularna miastenija (bolest koja uzrokuje slabost očnog mišića). Obratite se svojem liječniku ako primijetite slabost u rukama ili nogama koja se pogoršava nakon razdoblja aktivnosti, dvostruku sliku ili spuštanje očnih kapaka, otežano gutanje ili nedostatak zraka.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Cholib

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Cholib se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kartonskoj kutiji i blisteru iza oznake „EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Cholib sadrži

Djelatne tvari su fenofibrat i simvastatin. Jedna tableta sadrži 145 mg fenofibrata i 20 mg simvastatina.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Drugi sastojci su:

Jezgra tablete:
Butilhidroksianizol (E320), laktoza hidrat, natrijev laurilsulfat, prethodno geliran kukuruzni škrob, natrijev dokuzat, saharoza, citratna kiselina hidrat (E330), hipromeloza (E464), krospovidon (E1202), magnezijev stearat (E572), silicificirana mikrokristalična celuloza (sastoji se od mikrokristalične celuloze i koloidnog, bezvodnog silicijevog dioksida), askorbatna kiselina (E300).

Film ovojnica:
Djelomično hidroliziran poli(vinilni alkohol) (E1203), titanijev dioksid (E171), talk (E553b), lecitin (iz soje (E322)), ksantanska guma (E415), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), bojilo sunset yellow FCF (E110).

Kako Cholib izgleda i sadržaj pakiranja

Ovalna, bikonveksna, žućkastosmeđa, filmom obložena tableta s kosim rubovima i oznakom 145/20 na jednoj strani. Dimenzije su približno 19,3 × 9,3 mm u promjeru, a masa tablete je oko 734 mg.

Tablete su dostupne u kutijama s blisterima koji sadrže 10, 30 ili 90 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:
Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

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

България
Виатрис ЕООД
Тел.: + 359 2 4455 400

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

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

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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
Tél/Tel: + 32 2 658 6100

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: + 43 1 863 90

Polska
Viatris Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 546 64 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 s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +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

Magyarország
Viatris Helathcare 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

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

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 8 630 19 00

Ova uputa je zadnji put revidirana u {MM/GGGG}.

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Cholib 145 mg/40 mg filmom obložene tablete

fenofibrat/simvastatin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Cholib i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Cholib
3. Kako uzimati Cholib
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Cholib
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Cholib i za što se koristi

Cholib sadrži dvije različite djelatne tvari: fenofibrat (pripada skupini koja se zove „fibrati”) i simvastatin (pripada skupini koja se zove „statini”). Obje djelatne tvari koriste se za snižavanje razina ukupnog kolesterola, „lošeg” kolesterola (LDL kolesterol) i masnih tvari koje se zovu trigliceridi u krvi. Nadalje, obje povisuju razine „dobrog” kolesterola (HDL kolesterol).

Što moram znati o kolesterolu i trigliceridima?

Kolesterol je jedna od nekoliko masnoća prisutnih u Vašoj krvi. Vaš ukupni kolesterol sastoji se uglavnom od LDL i HDL kolesterola.

LDL kolesterol često se naziva „lošim” kolesterolom zato što se može nakupiti u stijenkama arterija i stvoriti plak. Tijekom vremena, to nakupljanje plaka može dovesti do začepljenja Vaših arterija.

HDL kolesterol često se naziva „dobrim” kolesterolom zato što pomaže u sprečavanju nakupljanja „lošeg” kolesterola u arterijama i zato što štiti od bolesti srca.

Trigliceridi su još jedna masnoća u Vašoj krvi. Mogu povisiti Vaš rizik od srčanih tegoba.

U većine ljudi, najprije nema znakova problema s kolesterolom ili trigliceridima. Vaš liječnik može izmjeriti lipide jednostavnom krvnom pretragom. Redovito posjećujte svog liječnika da biste pratili razine Vaših lipida.

Cholib se koristi u odraslih s visokim rizikom od problema poput srčanog udara i moždanog udara s visokim razinama 2 vrste masnoća (trigliceridi i LDL kolesterol) u krvi. Daje se radi snižavanja triglicerida i povisivanja dobrog kolesterola (HDL kolesterol) u pacijenata kod kojih se loš kolesterol (LDL kolesterol) već kontrolira samim simvastatinom u dozi od 40 mg.

Morate se pridržavati dijete s niskim sadržajem masnoća ili poduzeti druge mjere (npr. tjelovježba, smanjenje težine) tijekom liječenja Cholibom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Cholib

Nemojte uzimati Cholib:

- ako ste alergični na fenofibrat ili simvastatin ili bilo koje druge sastojke Choliba (navedeni u dijelu 6)
- Ako ste alergični na kikiriki, ulje od kikirikija, sojin lecitin ili srodne tvari
- Ako ste, dok ste uzimali druge lijekove, imali alergijsku reakciju ili oštećenje kože na sunčevo ili UV svjetlo (ti lijekovi sadrže druge fibrate i protuupalni lijek koji se zove „ketoprofen")
- Ako imate problema s jetrom ili žučnim mjehurom
- Ako imate pankreatitis (upalu gušterače koja uzrokuje bol u trbuhu), a koja nije uzrokovana visokim razinama masnoća u krvi
- Ako imate umjerene ili teške probleme s bubrezima
- Ako ste imali probleme s mišićima tijekom liječenja za smanjivanje razine masnoća u krvi bilo kojom djelatnom tvari u ovom lijeku, ili s drugim statinima (kao što su atorvastatin, pravastatin ili rosuvastatin) ili fibratima (kao što su bezafibrat ili gemfibrozil)
- Ako već uzimate sljedeće lijekove:
    - danazol (sintetski hormon za liječenje endometrioze)
    - ciklosporin (lijek koji često uzimaju bolesnici s presađenim organom)
    - itrakonazol, ketokonazol, flukonazol ili posakonazol (lijekovi za gljivične infekcije)
    - inhibitore proteaze HIV-a kao što su indinavir, nelfinavir, ritonavir i sakvinavir (lijekovi koji se koriste kod HIV-infekcija i AIDS-a)
    - kobicistat (lijek koji se koristi kod HIV-infekcija)
    - eritromicin, klaritromicin ili telitromicin (lijekovi za bakterijske infekcije)
    - nefazodon (lijek za depresiju)
    - amiodaron (lijek za nepravilne otkucaje srca) ili verapamil (lijek za povišeni krvni tlak, bol u prsnom košu povezanu s bolešću srca ili druga srčana stanja)
    - antivirusne lijekove za hepatitis C kao što su elbasvir, grazoprevir, glekaprevir ili pibrentasvir (koji se upotrebljavaju za liječenje infekcije virusom hepatitisa C)
- Ako se već liječite i nastavit ćete liječenje s:
    - fibratom (npr. gemfibrozil)
    - statinom (lijekovi za snižavanje razina masnoća u krvi, npr. simvastatin, atorvastatin)
- Ako ste mlađi od 18 godina
- Ako ste trudni ili dojite

Nemojte uzimati Cholib ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Cholib:
- ako imate smanjenu aktivnost štitnjače (hipotireoza)
- ako se trebate podvrgnuti kirurškoj operaciji. Možda ćete trebati nakratko prestati uzimati Cholib
- ako pijete velike količine alkohola (više od 21 jedinice (210 ml) tjedno čistog alkohola)
- ako imate bol u prsnom košu i osjećate nedostatak zraka. To mogu biti znakovi krvnog ugruška u plućima (plućna embolija)
- ako imate tešku bolest pluća
- ako imate bolest bubrega
- ako Vi ili bliski član obitelji imate nasljedni problem s mišićima

- ako uzimate, ili ako ste uzeli ili dobili u posljednjih 7 dana lijek koji se zove fusidatna kiselina (lijek za bakterijsku infekciju)
- ako uzimate antivirusne lijekove za hepatitis C kao što su elbasvir ili grazoprevir (koji se upotrebljavaju za liječenje infekcije virusom hepatitisa C)
- ako imate ili ste imali miasteniju (bolest s općom slabosti mišića, uključujući u nekim slučajevima mišiće koji se koriste pri disanju) ili okularnu miasteniju (bolest koja uzrokuje slabost očnog mišića) jer statini ponekad mogu pogoršati stanje ili dovesti do pojave miastenije (vidjeti dio 4.).

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, razgovarajte s Vašim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja Choliba. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Također obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako imate konstantnu mišićnu slabost. Možda će biti potrebni dodatni testovi i lijekovi kako bi se to dijagnosticiralo i liječilo.

Vaš liječnik Vas treba uputiti na pretragu krvi prije nego počnete uzimati Cholib. Time će provjeriti koliko dobro radi Vaša jetra.

Vaš liječnik Vas možda uputi na pretrage krvi radi provjere koliko dobro radi Vaša jetra i nakon početka uzimanja Choliba.

Dok uzimate ovaj lijek, Vaš će Vas liječnik pažljivo pratiti ako imate šećernu bolest ili ako postoji rizik da razvijete šećernu bolest. Postoji rizik da razvijete šećernu bolest ako imate visoke razine šećera i masnoća u krvi, ako imate prekomjernu tjelesnu težinu i povišeni krvni tlak.

Liječnik Vas može uputiti na pretragu krvi radi provjere Vaših mišića prije početka liječenja.

Djeca i adolescenti

Cholib ne smiju uzimati djeca i adolescenti (mlađi od 18 godina).

Drugi lijekovi i Cholib

Osobito je važno da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To se odnosi i na lijekove koji se nabavljaju bez recepta, uključujući biljne lijekove.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- danazol (sintetski hormon koji se koristi za liječenje endometrioze)
- ciklosporin (lijek koji često uzimaju bolesnici s presađenim organom)
- itrakonazol, ketokonazol, flukonazol ili posakonazol (lijekovi za gljivične infekcije)
- inhibitore proteaze HIV-a kao što su indinavir, nelfinavir, ritonavir i sakvinavir (lijekovi koji se koriste kod HIV-infekcija i AIDS-a)
- kobicistat (lijek koji se koristi kod HIV-infekcija)
- elbasvir, grazoprevir, glekaprevir ili pibrentasvir (koji se upotrebljavaju za liječenje infekcije virusom hepatitisa C)
- eritromicin, klaritromicin ili telitromicin (lijekovi za bakterijske infekcije)
- nefazodon (lijek za depresiju)
- amiodaron (lijek za nepravilne otkucaje srca) ili verapamil (lijek za povišeni krvni tlak, bol u prsnom košu povezanu s bolešću srca ili druga srčana stanja)
- fibrat (npr. fenofibrat, gemfibrozil)
- statin (lijekovi za snižavanje razina masnoća u krvi, npr. simvastatin, atorvastatin)
- daptomicin (lijek koji se koristi za liječenje kompliciranih infekcija kože i kožnih struktura te stanja kod kojeg su bakterije prisutne u krvi)
- ribociklib (primjenjuje se za liječenje raka dojke)

- palbociklib (primjenjuje se za liječenje raka dojke)

Nemojte uzimati Cholib ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Osobito obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova (uzimanje Choliba s bilo kojim od sljedećih lijekova može povećati rizik od problema s mišićima):

- visoke doze od najmanje 1 grama dnevno niacina (nikotinske kiseline) ili liječenje koje sadrži niacin (lijek za snižavanje razina masnoća u krvi)
- kolhicin (lijek za liječenje gihta).

Nemojte uzimati fusidatnu kiselinu (lijek za bakterijske infekcije) dok uzimate ovaj lijek.

Osim navedenih lijekova, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koji od sljedećih lijekova:

- antikoagulanse kao što su varfarin, fluindion, fenprokumon ili acenokumarol (lijekovi za sprečavanje stvaranja krvnih ugrušaka)
- pioglitazon (posebna skupina lijekova za liječenje šećerne bolesti)
- rifampicin (lijek koji se koristi za liječenje tuberkuloze).

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, razgovarajte s Vašim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja Choliba. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Cholib s hranom i pićem

Sok od grejpa sadrži jedan ili više sastojaka koji mijenjaju način kako tijelo koristi Cholib. Nemojte piti sok od grejpa uz Cholib jer može povećati rizik od problema s mišićima.

Trudnoća i dojenje

- Nemojte uzimati Cholib ako ste trudni, pokušavate zatrudnjeti ili mislite da biste mogli biti trudni. Ako zatrudnite dok uzimate Cholib, prestanite ga odmah uzimati i obratite se liječniku.
- Nemojte uzimati Cholib ako dojite ili planirate dojiti Vaše dijete, jer nije poznato prelazi li lijek u majčino mlijeko.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će Cholib utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada na strojevima. Međutim, treba voditi računa da su neki ljudi imali omaglicu nakon uzimanja Choliba.

Važne informacije o nekim sastojcima Choliba

Cholib sadrži vrste šećera koji se zovu laktoza i saharoza. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

Cholib sadrži sojin lecitin. Ako ste alergični na kikiriki, soju ili ulje od kikirikija nemojte uzimati Cholib.

3. Kako uzimati Cholib

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će odrediti koja Vam jačina odgovara, ovisno o Vašem zdravstvenom stanju, Vašem trenutnom liječenju i rizicima kojima ste skloni.
Uobičajena doza je jedna tableta dnevno.
Možete uzimati Cholib s hranom ili bez nje.
Progutajte tabletu s čašom vode.
Nemojte drobiti ili žvakati tabletu.

Morate nastaviti s dijetom s niskim sadržajem masnoća ili poduzeti druge mjere (npr. tjelovježba, smanjenje težine) dok uzimate Cholib.

Ako uzmete više Choliba nego što ste trebali

Ako ste uzeli više Choliba nego što ste trebali ili ako je netko drugi uzeo Vaš lijek, obavijestite liječnika ili ljekarnika ili se obratite najbližoj bolnici.

Ako ste zaboravili uzeti Cholib

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu. Uzmite sljedeću tabletu u uobičajeno vrijeme sljedećeg dana. Ako ste zabrinuti zbog toga, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, Cholib može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

- Neobjašnjiva bol, osjetljivost ili slabost mišića može biti znak razgradnje mišića. Stoga se odmah obratite liječniku ako imate takve simptome. To je zato što su u rijetkim slučajevima problemi s mišićima bili ozbiljni, uključujući razgradnju mišića, što može dovesti do oštećenja bubrega ili, u vrlo rijetkim slučajevima, čak do smrti. U usporedbi sa samim fibratom ili statinom, rizik od razgradnje mišića povećan je kada uzimate ova 2 lijeka zajedno, kao u Cholibu. Viši je u ženskih bolesnica ili u bolesnika u dobi od 65 godina ili stariji.

Neki su bolesnici imali sljedeće ozbiljne nuspojave dok su uzimali fenofibrat ili simvastatin (obje djelatne tvari u Cholibu):

- reakcije preosjetljivosti (alergijske reakcije) uključujući: oticanje lica, jezika i grla, što može uzrokovati otežano disanje (angioedem) (rijetko)
- ozbiljna alergijska reakcija koja uzrokuje otežano disanje ili omaglicu (anafilaksija) (vrlo rijetko)
- reakcija preosjetljivosti na Cholib sa simptomima kao što su: bol ili upala zglobova, upala krvnih žila, neuobičajen nastanak modrica, izbijanje kožnih promjena i oticanje, koprivnjača, osjetljivost kože na sunce, vrućica, crvenilo uz osjećaj vrućine, nedostatak zraka i loše osjećanje, slika bolesti nalik lupusu (uključujući osip, poremećaje zglobova i učinke na bijele krvne stanice)
- grčevi ili bolni, osjetljivi ili slabi mišići, puknuće mišića - to mogu biti znakovi upale ili razgradnje mišića, što može dovesti do oštećenja bubrega ili čak do smrti
- bol u trbuhu - to može biti znak da Vam je gušterača upaljena (pankreatitis)

- bol u prsnom košu i osjećaj nedostatka zraka - to mogu biti znakovi krvnog ugruška u plućima (plućna embolija)
- bol, crvenilo ili oticanje nogu - to mogu biti znakovi krvnog ugruška u nozi (duboka venska tromboza)
- žutilo kože i bjeloočnica (žutica), ili povišenje jetrenih enzima - to mogu biti znakovi upaljene jetre (hepatitis i zatajenje jetre)
- povećana osjetljivost kože na sunčevu svjetlost, UV lampe i solarij
- osip koji se može pojaviti na koži ili ranice u ustima (izbijanje lihenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom)

Ako se pojavi bilo koja od prethodno navedenih ozbiljnih nuspojava, prestanite uzimati Cholib i odmah obavijestite liječnika ili se uputite na hitnu pomoć u najbližu bolnicu - možda trebate hitnu medicinsku pomoć.

Neki bolesnici imali su sljedeće nuspojave dok su uzimali Cholib, fenofibrat ili simvastatin:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti kod više od 1 od 10 osoba):

- Povišenje razine „kreatinina" u krvi (tvar koju izlučuju bubrezi)
- Povišenje razina „homocisteina" u krvi (prevelika količina ove aminokiseline u krvi povezana je s višim rizikom od koronarne bolesti srca, moždanog udara i bolesti perifernih krvnih žila, iako nije utvrđena uzročno posljedična veza)

Česte nuspojave (mogu se javiti kod manje od 1 od 10 osoba):

- povećanje broja trombocita u krvi
- povišene vrijednosti jetrene funkcije u pretragama krvi (transaminaze)
- poremećaji probave (bol u trbuhu, mučnina, povraćanje, proljev i vjetrovi)
- infekcija gornjih dišnih puteva

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod manje od 1 od 100 osoba):

- problemi s mišićima
- žučni kamenci
- osipi, svrbež, crvene mrlje po koži
- glavobolja
- seksualne teškoće

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod manje od 1 od 1000 osoba):

- nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- utrnulost ili slabost u rukama i nogama
- smetenost
- osjećaj omaglice
- osjećaj iscrpljenosti (astenija)
- povišenje „ureje" - koju stvaraju bubrezi - vidljivo u pretragama
- povišenje „gama-glutamil-transferaze" - koju stvara jetra - vidljivo u pretragama
- povišenje „alkalne fosfataze" - koju stvara žučni sustav - vidljivo u pretragama
- povišenje „kreatin-fosfokinaze" - koju stvaraju mišići - vidljivo u pretragama
- pad hemoglobina (koji prenosi kisik u krvi) i bijelih krvnih stanica - vidljivo u pretragama
- poremećaj spavanja
- slabo pamćenje ili gubitak pamćenja
- gubitak kose
- zatvor
- probavne tegobe

- zamagljen vid i oštećenje vida

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti kod manje od 1 od 10000 osoba):

- ginekomastija (povećanje dojki u muškaraca)

Sljedeće nuspojave također su prijavljene, ali se njihova učestalost ne može procijeniti iz dostupnih podataka (učestalost nije poznata):

- teški alergijski kožni osip s mjehurićima
- komplikacije žučnih kamenaca kao što je grčevita bol zbog kamenaca u žučnom kanalu, infekcije žučnih kanala ili žučnog mjehura
- šećerna bolest
- erektilna disfunkcija
- osjećaj depresije
- poremećaji sna uključujući noćne more
- specifična bolest pluća s teškoćom pri disanju (zove se intersticijska bolest pluća)
- mišićna slabost koja je konstantna
- povišene razine „glikoziliranog hemoglobina" i glukoze u krvi - pokazatelji kod kontrole šećera u krvi u šećernoj bolesti) - pokazuju ih pretrage
- miastenija gravis (bolest koja uzrokuje opću slabost mišića, uključujući u nekim slučajevima mišiće koji se koriste pri disanju). Okularna miastenija (bolest koja uzrokuje slabost očnog mišića). Obratite se svojem liječniku ako primijetite slabost u rukama ili nogama koja se pogoršava nakon razdoblja aktivnosti, dvostruku sliku ili spuštanje očnih kapaka, otežano gutanje ili nedostatak zraka.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Cholib

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Cholib se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kartonskoj kutiji i blisteru iza oznake „EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Cholib sadrži

Djelatne tvari su fenofibrat i simvastatin. Jedna tableta sadrži 145 mg fenofibrata i 40 mg simvastatina.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Drugi sastojci su:

Jezgra tablete:
Butilhidroksianizol (E320), laktoza hidrat, natrijev laurilsulfat, prethodno geliran kukuruzni škrob, natrijev dokuzat, saharoza, citratna kiselina hidrat (E330), hipromeloza (E464), krospovidon (E1202), magnezijev stearat (E572), silicificirana mikrokristalična celuloza (sastoji se od mikrokristalične celuloze i koloidnog, bezvodnog silicijevog dioksida), askorbatna kiselina (E300).

Film ovojnica:
Djelomično hidroliziran poli(vinilni alkohol) (E1203), titanijev dioksid (E171), talk (E553b), lecitin (iz soje (E322)), ksantanska guma (E415), crveni željezov oksid (E172).

Kako Cholib izgleda i sadržaj pakiranja

Ovalna, bikonveksna, crvena, filmom obložena tableta s kosim rubovima i oznakom 145/40 na jednoj strani. Dimenzije su približno 19,3 × 9,3 mm u promjeru, a masa tablete je oko 840 mg.

Tablete su dostupne u kutijama s blisterima koji sadrže 10, 30 ili 90 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:
Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

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

България
Виатрис ЕООД
Тел.: + 359 2 4455 400

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

Danmark
Viatris ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: + 371 67 605 580

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: + 43 1 863 90

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

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

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

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +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

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 52 051 288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 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

Slovenija
Viatris d.o.o.
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

Ova uputa je zadnji put revidirana u {MM/GGGG}.

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.