

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Cholib 145 mg/20 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Ein filmuhúðuð tafla inniheldur 145 mg af fenófibrati og 20 mg af simvastatíni.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Ein filmuhúðuð tafla inniheldur 160,1 mg af laktósa (sem einhýdrat), 145 mg af súkrósa, 0,7 mg af lesitíni (úr sojabaunum (E322)) og 0,17 mg af sólsetursgulum FCF (E110).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Sporöskjulaga, tvíkúpt, gulbrún, filmuhúðuð tafla með sniðbrúnum og áletruninni 145/20 á annarri hliðinni. Stærðin er um $19,3 \times 9,3$ mm og tafla vegur u.þ.b. 734 mg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Cholib er ætlað sem viðbótarmeðferð ásamt mataræði og hreyfingu hjá fullorðnum sjúklingum með mikla áhættuþætti varðandi hjarta- og æðasjúkdóma og með blandaða blóðfituflun til að lækka gildi þríglýseríða og hækka gildi HDL-kólesteróls þegar fullnægjandi stjórn á gildum LDL-kólesteróls er náð með samsvarandi skammti af simvastatíni í einlyfja meðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðhöndla skal aðrar orsakir of hárrar blóðfitu eins og ómeðhöndlaða sykursýki af tegund 2, skjaldvakabrest, nýrungaheilkenni, röskun á prótínum í blóði, lifrarsjúkdóm (með gallteppu), lyfjameðferð (s.s. inntöku á estrógenum) og áfengissýki nægilega vel áður en meðferð með Cholib er íhuguð og setja skal sjúklinga á hefðbundið kólesteról- og þríglýseríðlækkandi fæði sem halda ætti áfram ásamt meðferðinni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er ein tafla á dag. Forðast skal að drekka greipaldinsafa (sjá kafla 4.5).

Fylgjast skal með svörun við meðferð með mælingum á gildum lípíða í sermi (heildarkólesteról (TC), LDL-kólesteról, þríglýseríð (TG)).

Aldraðir sjúklingar (≥ 65 ára)

Ekki þarf að aðlaga skammta. Venjulegur skammtur er ráðlagður, nema fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi með áætlaðan gaugklásiunarhraða < 60 ml/mín./ $1,73$ m² þegar ekki má nota Cholib (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Cholib má ekki nota hjá sjúklingum með miðlungs eða verulega skerta nýrnastarfsemi með áætlaðan gaugklásiunarhraða < 60 ml/mín./ $1,73$ m² (sjá kafla 4.3).

Gæta skal varúðar við notkun Cholib hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi með áætlaðan gauklasíunarhraða 60 til 89 ml/mín./1,73 m² (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Notkun Cholib hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi hefur ekki verið rannsökuð og því skal ekki nota lyfið hjá þessum hópi (sjá kafla 4.3).

Börn

Cholib er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára. (sjá kafla 4.3).

Samhliða meðferð

Hjá sjúklingum sem taka lyf sem innihalda elbasvír eða grazóprevír samhliða Cholib skal skammtur simvastatíns ekki fara yfir 20 mg/sólarhring. (Sjá kafla 4.4 og 4.5).

Lyfjagjöf

Gleypa skal hverja töflu heila með glasi af vatni. Ekki má mylja töflurnar eða tyggja þær.

Taka má töflurnar með eða án matar (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu / virku efnunum, jarðhnetum, soja eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 (sjá einnig kafla 4.4)
- Þekkt ljósofnæmi eða viðbrögð vegna ljóseiturhrifa meðan á meðferð með fíbrötum eða ketóprófenum stendur
- Virkur lifrarsjúkdómur eða óútskýrð viðvarandi hækkun á transamínösum í sermi
- Þekktur gallblöðrusjúkdómur
- Langvarandi eða bráð brisbólga að undanskilinni bráðri brisbólgu sem rekja má til alvarlegrar þríglýseríðahækkunar
- Miðlungsmikið eða verulega skert nýrnastarfsemi (áætlaður gauklasíunarhraði < 60 ml/mín/1,73 m²)
- Samhliða gjöf á öflugum CYP3A4 hemlum (lyf sem hækka AUC u.þ.b. 5 falt eða meira) (t.d. ítrakónazól, ketókónazól, posakónazól, voríkónazól, HIV-próteasahemlar (t.d. nelfínavír), boceprevír, telaprevír, erýtrómýsín, klarítrómýsín, telitrómýsín, nefazódón og lyf sem innihalda kóbísístat) (sjá kafla 4.4 og 4.5)
- Samhliða gjöf á gemfíbrózíli, cíklósporíni eða danazóli (sjá kafla 4.4 og 4.5)
- Samhliða gjöf glecaprevírs / píbrentasvírs (sjá kafla 4.5)
- Börn (undir 18 ára aldri)
- Meðganga og brjóstagjöf (sjá kafla 4.6)
- Saga um vöðvakvilla og/eða rákvöðvalýsu með statínunum og/eða fíbrötum eða staðfestur, hækkaður kreatín fosfókínasi sem er 5 falt yfir efri viðmiðunarmörkum (ULN) í fyrri meðferð með statíni (sjá kafla 4.4)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Vöðvar

Eiturverkanir á beinagrindarvöðva, þ.m.t. örfá tilvik af rákvöðvalýsu með eða án nýrnabilunar, hafa verið tilkynnt í sambandi við gjöf á efnum sem lækka lípíð eins og fíbröt og statín. Þekkt er að hættan á vöðvakvilla vegna gjafar á statínunum og fíbrötum tengist skammtinum af hvoru efni um sig og eiginleikum fibratsins.

Skert virkni flutningsprótína

Skert virkni OATP-flutningsprótína í lifur (lífrænna anjónaflutningsfjölpeptíða) getur aukið altæka útsetningu fyrir simvastatíni og aukið hættuna á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu. Skert virkni getur komið fram í kjölfar hömlunar af völdum milliverkandi lyfja (t.d. cíklósporíns) eða hjá sjúklingum sem bera SLCO1B1 c.521T>C-arfgerð.

Sjúklingar sem bera genasamsætuna SLCO1B1 (c.521T>C) sem kóðar fyrir OATP1B1-prótín með minni virkni hafa meiri altæka útsetningu fyrir simvastatíni og aukna hættu á vöðvakvilla. Hættan á vöðvakvilla sem tengist stórum skammti af simvastatíni (80 mg) er almennt 1%, án erfðaprófana. Byggt á niðurstöðum SEARCH-rannsóknarinnar, hefur komið í ljós að berar arfhreinnar C-samsætu (einnig nefndir CC), sem fengu meðferð með 80 mg, eru í 15% hættu á að fá vöðvakvilla innan árs, meðan áhættan er 1,5% hjá berum arfblendinnar C-samsætu (CT). Samsvarandi áhætta er 0,3% hjá sjúklingum með algengustu arfgerðina (TT) (sjá kafla 5.2).

Ónæmismiðlaður vöðvakvilli með drepri

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um ónæmismiðlaðan vöðvakvilla með drepri (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM), sjálfsofnæmiskvilla í vöðvum, í tengslum við notkun statínlyfja. Ónæmismiðlaður vöðvakvilli með drepri einkennist af: nærlægu (proximal) máttleysi í vöðvum og hækkuðu gildi kreatínínasa í sermi, sem eru viðvarandi þrátt fyrir að meðferð með statínlyfi sé hætt; jákvæðu and-HMG CoA redúktasa mótefni; vefjasýni úr vöðva með drepri; og bata með ónæmisbælandi lyfjum. Frekari rannsóknir á taugum og vöðvum og mælingar í sermi gætu verið nauðsynlegar. Meðferð með ónæmisbælandi lyfjum getur verið nauðsynleg. Íhuga skal vandlega hættuna á ónæmismiðluðum vöðvakvilla með drepri áður en meðferð með öðru statínlyfi er hafin. Ef meðferð með öðru statínlyfi er hafin skal fylgjast með teiknum og einkennum ónæmismiðlaðs vöðvakvilla með drepri.

Ráðstafanir til að draga úr hættu á vöðvakvilla sem stafar af milliverkunum lyfja

Hættan á eiturvefnum á vöðva getur aukist ef Cholib er gefið með öðru fíbrati, statíni, níasíni, fúsidínsýru eða öðrum sértækum, samhliða efnum (sjá upplýsingar um sértækar milliverkanir í kafla 4.5). Læknar sem íhuga samsetta meðferð með Cholib og blóðfitulækkandi skömmtum (≥ 1 g/dag) af níasíni (nikótínsýru) eða lyfjum sem innihalda níasín skulu meta vandlega hugsanlegan ávinning og áhættu ásamt því að fylgjast náið með sjúklingum vegna einkenna um vöðvaverki, eymsli eða máttleysi í vöðvum, einkum á upphafsmánuðum meðferðar og þegar skammtar af öðru hvoru lyfinu eru auknir.

Hættan á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu eykst marktækt með samhliða notkun á simvastatíni og öflugum cytókróm hemlum (CYP) 3A4 (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Simvastatín er hvarfefni útflæðisferjunnar BCRP (viðnámsprótein brjóstakrabbameins). Samhliða notkun lyfja sem hamla BCRP (t.d. elbasvír og grazóprevír) getur valdið aukinni plasmabéttni simvastatíns og aukið hættu á vöðvakvilla; því skal íhuga að aðlaga skammta simvastatíns með hliðsjón af ávísuðum skammti. Gjöf elbasvírs og grazóprevírs samhliða simvastatíni hefur ekki verið rannsökuð; samt sem áður skal skammtur simvastatíns ekki fara yfir 20 mg á sólarhring hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með lyfjum sem innihalda elbasvír eða grazóprevír (sjá kafla 4.5).

Hættan á vöðvakvilla eykst ef virkni HMG-CoA redúktasahemla er mikil í plasma (þ.e. hækkuð gildi simvastatíns og simvastatínsýru í plasma), sem má að hluta til rekja til milliverkandi lyfja sem hafa áhrif á umbrot simvastatíns og/eða brotthvarfsleiðir flutningspróteina (sjá kafla 4.5).

Ekki má gefa Cholib samhliða fúsidínsýru. Greint hefur verið frá tilfellum rákvöðvalýsu (þ.m.t. nokkrum dauðsföllum) hjá sjúklingum sem fengu statín í samsettri meðferð með fúsidínsýru (sjá kafla 4.5). Hætta skal meðferð með statíni meðan á meðferð með fúsidínsýru stendur, hjá þeim sjúklingum sem talið er að þurfi nauðsynlega á altækri meðferð með fúsidínsýru að halda. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaðstoðar um leið og þeir finna fyrir einkennum um máttleysi í vöðvum, verk eða eymslum.

Hefja má aftur meðferð með statíni sjö dögum eftir að síðasti skammtur af fúsidínsýru hefur verið tekinn. Aðeins skal íhuga samhliða gjöf Cholib og fúsidínsýru í hverju tilviki fyrir sig og undir nánu

eftirliti læknis, í þeim undantekningartilvikum þegar talin er þörf á langvarandi altækri meðferð með fúsídínsýru, t.d. í meðferð við alvarlegum sýkingum.

Tilkynnt hefur verið um tilvik vöðvakvilla og/eða rákvöðvalýsu með HMG-CoA redúktasahemlum (t.d. simvastatíni) sem gefnir eru samhliða daptómýsín. Gæta skal varúðar þegar HMG-CoA redúktasahemlum er ávísað með daptómýsín, vegna þess að bæði lyfin geta valdið vöðvakvilla og/eða rákvöðvalýsu þegar þau eru gefin ein sér. Íhuga skal að stöðva tímabundið meðferð með Cholib hjá sjúklingum sem nota daptómýsín nema að ávinningur af samhliða meðferð vegi þyngra en áhættan. Skoða skal upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs hjá daptómýsín til að fá nánari upplýsingar um hugsanlega milliverkun við HMG-CoA redúktasahemla (t.d. simvastatín) og frekari leiðbeiningar í tengslum við eftirlit (sjá kafla 4.5.).

Mæling á kreatínínásu

Ekki á að mæla kreatínínásu í kjölfar erfiðra æfinga eða ef einhver þáttur er til staðar, sem líklegur er til að hækka kreatínínásu, þar sem það gerir túlkun á gildum erfiðari. Ef gildi kreatínínása hafa hækkað marktækt frá upphafsgildum (> 5-föld eðlileg efri viðmiðunarmörk) skal mæla gildin aftur innan 5 til 7 daga til að staðfesta niðurstöðurnar.

Fyrir meðferð

Upplýsa skal alla sjúklinga sem byrja í meðferð, eða sjúklinga sem verið er að auka skammt af simvastatíni hjá, um hættuna á vöðvakvilla og gefa þeim fyrirmæli um að tilkynna strax um alla óútskýrða vöðvaverki, eymsli eða máttleysi í vöðvum

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru útsettir fyrir rákvöðvalýsu. Í því skyni að fastsetja upphafsgildi til viðmiðunar skal mæla gildi kreatínínása áður en meðferð er hafin þegar um er að ræða:

- Aldraða ≥ 65 ára
- Konur
- Skerta nýrnastarfsemi
- Ómeðhöndlaðan skjaldvakabrest
- Albúmínskort í blóði
- Einstaklings- eða fjölskyldusögu um arfgenga vöðvasjúkóma
- Sögu um eitruverkanir á vöðva vegna statíns eða fibrats
- Misnotkun áfengis

Í slíkum aðstæðum þarf að íhuga áhættu af meðferð í tengslum við hugsanlegan ávinning og mælt er með klínísku eftirliti.

Til að fastsetja upphafsgildi til viðmiðunar skal mæla gildi kreatínífosfókínása og mælt er með klínísku eftirliti.

Ef sjúklingur hefur áður fengið vöðvakvilla í meðferð með fibrati eða statíni skal eingöngu hefja meðferð með öðru lyfi úr flokknum með varúð. Ef gildi kreatínínása eru marktækt hækkaðir í upphafi (> 5-föld eðlileg efri viðmiðunarmörk) skal ekki hefja meðferð.

Ef grunur leikur á vöðvakvilla af einhverri annarri ástæðu skal hætta meðferð.

Stöðva skal tímabundið meðferð með Cholib nokkrum dögum fyrir áætlaða stóra skurðaðgerð og hvenær sem meiriháttar læknisfræðilegt ástand eða ástand sem krefst skurðaðgerðar kemur upp.

Lifransjúkdómar

Tilkynnt hefur verið um hækkunir á gildum transamínasa hjá sumum sjúklingum í meðferð með simvastatíni eða fenófibrati. Í meirihluta tilfella voru þessar hækkunir skammvinnar, minniháttar og án einkenna og ekki reyndist þörf á að hætta meðferð.

Fylgjast skal með gildum transamínasa áður en meðferð hefst, á 3 mánaða fresti fyrstu 12 mánuði meðferðarinnar og reglulega eftir það. Gefa skal gaum að sjúklingum sem sýna aukin gildi transamínasa og hætta meðferð ef gildi aspartat amínótransferasa (AST), einnig þekkt sem glútamíac-oxaloacetic transamínasi í sermi (SGOT), og alanín amínótransferasa (ALT), eða einnig þekkt sem glútamíac-pýruvic transamínasi í sermi (SGPT) hækka meira en 3 falt miðað við eðlileg efri viðmiðunarmörk.

Þegar einkenni koma fram sem benda til lifrabólgu (t.d. gula, kláði) og greiningin er staðfest með blóðrannsóknunum skal hætta meðferð með Cholib.

Gæta skal varúðar við notkun Cholib hjá sjúklingum sem neyta mikils magns áfengis.

Brisbólga

Greint hefur verið frá brisbólgu hjá sjúklingum sem taka fenófíbröt (sjá kafla 4.3 og 4.8). Það getur verið vegna meðferðarbrests hjá sjúklingum með alvarlega þríglýseríðahækkun eða hækkun á brisensímum vegna meðferðarinnar, eða að um afleiðingu af myndun steina eða leðju í gallvegum sé að ræða ásamt teppu í gallrás.

Nýrnastarfsemi

Ekki má nota Cholib þegar skerðing á nýrnastarfsemi er miðlungsmikil eða veruleg (sjá kafla 4.3).

Gæta skal varúðar við notkun Cholib hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi með áætlaðan gauklasíunarhraða 60 til 89 ml/mín/1,73 m² (sjá kafla 4.2).

Tilkynnt hefur verið um hækkunir á kreatíníni í sermi sem gengu til baka hjá sjúklingum sem voru í einlyfja meðferð með fenófíbrati eða samhliða gjöf á statínunum. Hækkunir á kreatíníni í sermi urðu yfirleitt stöðugar með tímanum og án vísbendinga um áframhaldandi hækkun á kreatíníni í sermi við langtímameðferð og lækkuðu aftur að upphafsgildum eftir að meðferð var hætt.

Í klínískum rannsóknum reyndust 10% sjúklinga hafa hækkun á kreatíníni yfir 30 µmól/l miðað við upphafsgildi með samhliða gjöf á fenófíbrati og simvastatíni samanborið við 4,4% sem fengu einlyfja meðferð með statíni. 0,3% sjúklinga sem fengu samhliða gjöf sýndu hækkunir á kreatíníni með klíníska þýðingu í gildin > 200 µmól/l.

Ef kreatíníngildin eru 50% yfir eðlilegum efri viðmiðunarmörkum skal stöðva meðferð. Ráðlagt er að mæla kreatínín fyrstu 3 mánuðina eftir upphaf meðferðar og reglulega þar á eftir.

Millivefslungnasjúkdómur

Tilkynnt hefur verið um tilvik af millivefslungnasjúkdómi með notkun sumra statína og fenófíbrats, einkum í langtímameðferðum (sjá kafla 4.8). Einkenni geta verið mæði, þurr hósti og almenn afturför í heilsu (þreyta, þyngdartap og hiti). Hætta skal meðferð með Cholib ef grunur leikur á millivefslungnasjúkdómi hjá sjúklingi.

Sykursýki

Nokkrar vísbendingar eru um að flokkur statína hækki blóðsykur og geti valdið blóðsykurshækkun hjá sumum sjúklingum sem eru í mikilli hættu á að fá sykursýki, sem nauðsynlegt er að meðhöndla með hefðbundinni umönnun fyrir sykursjúka. Þessi áhætta er hins vegar veigaminni en skerðingin sem næst á áhættunni fyrir æðar með notkun statína og ætti því ekki vera ástæða fyrir stöðvun meðferðar með statíni. Fylgjast skal með sjúklingum í áhættuhópi (fastandi blóðsykur 5,6 til 6,9 mmól/l, líkamsþyngdarstuðull (BMI) > 30 kg/ m², hækkuð þríglýseríð, háþrýstingur) bæði með klínískum og lífefnafræðilegum aðferðum samkvæmt innlendum leiðbeiningum.

Bláæðasegarek

Í FIELD-rannsókninni var greint frá tölfræðilega marktækri aukningu á nýgengi lungnasegareks (0,7% hjá hópnum á lyfleysu samanborið við 1,1% hjá hópnum á fenófíbrati; p=0,022) og aukningu, sem ekki var tölfræðilega marktæk, á segamyndun í djúpbláæðum (lyfleysa 1,0% 48/4900 sjúklingar) samanborið við fenófíbrat 1,4% (67/4895); p=0,074. Aukin hætta á segareki í bláæðum getur verið

tengd hækkun á gildi hómó cysteíns, áhættuþætti fyrir segamyndun og öðrum óskilgreindum þáttum. Klínískt mikilvægi þessa er óþekkt. Því skal gæta varúðar hjá sjúklingum með sögu um lungnasegarek.

Vöðvaslensfár (Myasthenia gravis)

Í nokkrum tilvikum hefur verið tilkynnt um að statín hafi kallað fram eða valdið versnun á vöðvaslensfári sem fyrir er eða augneinkennum vöðvaslensfárs (sjá kafla 4.8). Hætta skal notkun Cholib ef einkenni versna. Tilkynnt hefur verið um að einkenni komi aftur fram þegar gjöf sama eða annars statíns er endurtekin.

Hjálparefni

Þar sem lyfið inniheldur laktósa skulu sjúklingar með galaktósaóþol, Lapp-laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, ekki nota lyfið.

Þar sem lyfið inniheldur súkrósa skulu sjúklingar með frúktósaóþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrasa-ísómaltaþurrð ekki taka lyfið.

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23°mg) í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst „natríumlaust“.

Þetta lyf inniheldur sólsetursgulan FCF (E110) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum með Cholib.

Milliverkanir sem varða einlyfja meðferðir

Lyf sem hamla CYP 3A4

Simvastatín er hvarfefni cýtókróms P450 3A4.

Margir verkunarhættir geta átt þátt í mögulegum milliverkunum við HMG-CoA redúktasahemla. Lyf eða jurtalyf sem hamla tilteknum ensímum (t.d. CYP3A4) og/eða brotthvarfsleiðum flutningspróteina (t.d. OATP1B) geta aukið þéttni simvastatíns og simvastatínsýru í plasma og kunna að leiða til aukinnar hættu á vöðvakvilla/rákvöðvalýsu.

Öflugir hemlar cýtókróms P450 3A4 auka hættuna á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu með því að auka þéttni HMG-CoA redúktasa og hamlandi virkni þeirra í plasma meðan á meðferð með simvastatíni stendur. Slíkir hemlar eru t.a.m. ítrakónazól, ketókónazól, posakónazól, erýtrómýsín, klarítrómýsín, telitrómýsín, HIV-próteasahemlar (t.d. nelfínavír) kóbísístat og nefazódón.

Ekki má nota ítrakónazól, ketókónazól, posakónazól, HIV-próteasahemla (t.d. nelfínavír), kóbísístat, erýtrómýsín, klarítrómýsín, telitrómýsín og nefazódón samhliða lyfinu (sjá kafla 4.3). Ef meðferð með ítrakónazóli, ketókónazóli, posakónazóli, erýtrómýsín, klarítrómýsín eða telitrómýsín er óhjákvæmileg verður að fresta meðferð með Cholib meðan á meðferðinni stendur. Gæta skal varúðar þegar Cholib er gefið með tilteknum öðrum og vægari CYP 3A4-hemlum: Flúkónazóli, verapamíl eða diltíazem (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Skoða skal upplýsingar um ávísun allra lyfja sem notuð eru samhliða til að fá frekari upplýsingar um hugsanlegar milliverkanir við simvastatín og/eða mögulegar breytingar á ensímum eða flutningspróteinum, sem og upplýsingar um þær aðlaganir sem gæti þurft að gera á skömmtum og skammtaáætlunum.

Danazól

Hættan á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu eykst með samhliða gjöf á danazóli og simvastatíni. Sjúklingar sem taka danazól eiga ekki að fá stærri skammt af simvastatíni en 10 mg daglega. Þar af leiðandi má ekki nota Cholib samhliða danazóli (sjá kafla 4.3).

Cíklósporín

Hættan á vöðvakvilla/rákvöðvalýsu eykst með samhliða gjöf á cíklósporíni og simvastatíni. Þótt verkunarhátturinn sé ekki að fullu kunnur hefur verið sýnt fram á að cíklósporín eykur útsetningu (AUC) fyrir simvastatínsýru í plasma, líklega að hluta til vegna hömlunar á CYP 3A4 og OATP-1B1 flutningsprótíni. Vegna takmörkunar á skammti af simvastatíni við 10 mg daglega hjá sjúklingum sem taka cíklósporín má ekki nota Cholib samhliða cíklósporíni (sjá kafla 4.3).

Amiodarón, amlódipín, diltíazem og verapamíl

Hættan á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu eykst með samhliða notkun á amiodaróni, amlódipíni, diltíazemi eða verapamíli og simvastatíni 40 mg á dag.

Tilkynnt var um vöðvakvilla í klínískri rannsókn hjá 6% sjúklinga sem fengu simvastatín 80 mg með amiodaróni, samanborið við 0,4% hjá sjúklingum sem fengu simvastatín 80 mg eingöngu.

Samhliða gjöf á amlódipíni og simvastatíni olli 1,6-faldri aukningu á útsetningu fyrir simvastatínsýru.

Samhliða gjöf á diltíazemi og simvastatíni olli 2,7-faldri aukningu á útsetningu fyrir simvastatínsýru, líklega vegna hömlunar á CYP 3A4.

Samhliða gjöf á verapamíli og simvastatíni leiddi til 2,3-faldrar aukningar á útsetningu fyrir simvastatínsýru í plasma líklega, að hluta til, vegna hömlunar á CYP 3A4.

Því skal skammturinn af Cholib ekki vera stærri en 145 mg/20 mg daglega hjá sjúklingum sem taka amiodarón, amlódipín, diltíazem eða verapamíl.

Hemlar BCRP-próteins (viðnámspróteins brjóstakrabbameins)

Samhliða gjöf lyfja sem hamla BCRP-próteini, þar á meðal lyfja sem innihalda elbasvír eða grazóprevír, getur valdið aukinni plasmabéttni simvastatíns og aukið hættu á vöðvakvilla (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Forðast skal samhliðanotkun simvastatíns ásamt ribociclibi.

Samhliða lyfjagjöf simvastatíns ásamt palbociclibi er ekki ráðlögð þar sem það getur aukið hættuna á rákvöðvalýsu.

Önnur statín og fíbröt

Gemfíbrózíl veldur 1,9-faldri aukningu á AUC fyrir simvastatínsýru, líklega vegna hömlunar á ferlum glúkúróníðtengingar. Hættan á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu eykst marktækt með samhliða notkun á gemfíbrózíli og simvastatíni. Hættan á rákvöðvalýsu eykst einnig hjá sjúklingum sem fá önnur fíbröt eða statín samhliða. Þar af leiðandi má ekki nota Cholib samhliða gemfíbrózíli, öðrum fíbrötum eða statínum (sjá kafla 4.3).

Níasín (nikótínsýra)

Tilvik af vöðvakvilla/rákvöðvalýsu hafa verið tengd við samhliða gjöf á statínum og níasíni (nikótínsýru) við blóðfitulækkandi skammta (≥ 1 g/dag) og þekkt er að níasín og statín geta valdið vöðvakvilla þegar þau eru gefin ein sér.

Læknar sem íhuga samsetta meðferð með Cholib og blóðfitulækkandi skömmtum (≥ 1 g/dag) af níasíni (nikótínsýru) eða lyfjum sem innihalda níasín skulu meta vandlega hugsanlegan ávinning og áhættu ásamt því að fylgjast náið með sjúklingum vegna einkenna um vöðvaverki, eymsli eða máttleysi í vöðvum, einkum á upphafsmánuðum meðferðar og þegar skammtar af öðru hvoru lyfinu eru auknir.

Fúsidínsýra

Hættan á vöðvakvilla, þ.m.t. rákvöðvalýsu, getur aukist með samhliða gjöf á fúsidínsýru og statínum í altækri meðferð. Slík samhliða gjöf getur aukið plasmabéttni beggja lyfjanna. Milliverkanir af slíkri gjöf (hvort sem það er vegna lyfhrifa, lyfjahvarfa eða hvoru tveggja) eru enn óþekktar. Greint hefur

verið frá tilfellum rákvöðvalýsu (þ.m.t. nokkrum dauðsföllum) hjá sjúklingum sem fengu þessa samsetningu.

Ef meðferð með fúsidínsýru er nauðsynleg skal hætta meðferð með Cholib meðan á meðferð með fúsidínsýru stendur (sjá einnig kafla 4.4).

Greipaldinsafi

Greipaldinsafi hamlar CYP 3A4. Samhliða neysla á greipaldinsafa í miklu magni (meira en 1 lítri daglega) og notkun simvastatíns leiddi til 7-faldrar aukningar á útsetningu fyrir simvastatínsýru í plasma. Neysla á 240 ml af greipaldinsafa að morgni og inntaka simvastatíns að kvöldi leiddi einnig til 1,9-faldrar aukningar á útsetningu fyrir simvastatínsýru í plasma. Því skal forðast neyslu greipaldinsafa meðan á meðferð með Cholib stendur.

Kolsísín

Tilkynningar um vöðvakvilla og rákvöðvalýsu hafa borist varðandi samhliða gjöf á kolsísíni og simvastatíni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Því er ráðlagt að fylgjast náið með klínísku ástandi sjúklinga sem taka kolsísín og Cholib.

Daptómýsín

Íhuga skal að stöðva tímabundið meðferð með simvastatíni hjá sjúklingum sem nota daptómýsín nema að ávinningur af samhliða meðferð vegi þyngra en áhættan (sjá kafla 4.4).

K-vítamínhemlar

Fenófíbrat og simvastatín auka áhrif K-vítamínhemla og geta aukið hættuna á blæðingum. Mælt er með því að skammturinn af þessum segavarnarlyfjum til inntöku sé minnkaður um u.þ.b. einn þriðja við upphaf meðferðar og svo breytt smám saman ef þörf er á skv. INR-eftirliti (International Normalised Ratio). Ákvarða skal INR áður en meðferð með Cholib byrjar og nægilega oft, snemma í meðferðinni, til að tryggja að engar marktækar breytingar á INR komi fram. Þegar búið er að skrá stöðugt INR-hlutfall, má fylgjast með því með þeim millibilum sem eru yfirleitt ráðlögð fyrir sjúklinga á þessum segavarnarlyfjum til inntöku. Ef skammtinum af Cholib er breytt eða meðferðin stöðvuð skal endurtaka sama ferlið. Meðferð með Cholib hefur ekki verið tengd við blæðingar hjá sjúklingum sem ekki taka segavarnarlyf.

Glítazón

Greint hefur verið frá einhverjum tilvikum af mótsagnakenndri lækkun á HDL-kólesteróli sem gengur til baka, með samhliða gjöf á fenófíbrati og glítazónum. Því er ráðlagt að fylgjast með HDL-kólesteróli ef Cholib er gefið samhliða glítazóni og stöðva aðra hvora meðferðina ef gildi HDL-kólesteróls reynist of lágt.

Rífampisín

Sökum þess að rífampisín er öflugur CYP 3A4-örvi sem truflar umbrot simvastatíns kunna sjúklingar, sem gangast undir langtíma meðferð með rífampisíni (t.d. berklameðferð), að finna fyrir minni verkun simvastatíns. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum minnkaði útsetning fyrir simvastatínsýru í plasma um 93% með samhliða gjöf á rífampisíni.

Áhrif á lyfjahvörf annarra lyfja

Fenófíbröt og simvastatín eru hvorki hemlar né örvar fyrir CYP 3A4. Því er ekki búist við að Cholib hafi áhrif á plasmabéttni efna sem umbrotna fyrir tilstilli CYP 3A4.

Fenófíbröt og simvastatín eru ekki hemlar fyrir CYP 2D6, CYP 2E1 eða CYP 1A2. Fenófíbrat er vægur til miðlungs öflugur hemill fyrir CYP 2C9 og veikur hemill fyrir CYP 2C19 og CYP 2A6.

Hafa skal nákvæmt eftirlit með sjúklingum sem fá samhliða gjöf á Cholib og lyfjum sem umbrotna á CYP 2C19, CYP 2A6, eða sérstaklega af CYP 2C9 með þröngu lækningalegu bili, og mælt er með skammtaæðlögum á þessum lyfjum ef þörf er á.

Milliverkun milli simvastatíns og fenófíbrats

Gerðar hafa verið tvær minni rannsóknir (n=12) og í kjölfarið ein stærri rannsókn (n= 85) hjá heilbrigðum einstaklingum til að meta áhrif endurtekinnar gjafar fenófíbrats á lyfjahvörf við stakan skammt eða endurtekna skammta af simvastatíni.

Í einni rannsókn minnkaði AUC fyrir simvastatínsýru, sem er öflugt virkt umbrotsefni simvastatíns, um 42% (90% CI 24%-56%) þegar stakur 40 mg skammtur af simvastatíni var gefinn samhliða endurtekinni gjöf á fenófíbrati 160 mg. Í hinna rannsókninni [Bergman et al, 2004] leiddi endurtekin samhliða gjöf á bæði simvastatíni 80 mg og fenófíbrati 160 mg til 36% (90% CI 30%-42%) minnkunar á AUC fyrir simvastatínsýru. Í stærri rannsókninni kom fram 21% (90% CI 14%-27%) minnkun á AUC fyrir simvastatínsýru eftir endurtekna samhliða gjöf á 40 mg af simvastatíni og 145 mg af fenófíbrati að kvöldi. Þessi munur var ekki marktækur miðað við 29% (90% CI 22%-35%) minnkunina á AUC fyrir simvastatínsýru sem kom fram þegar samhliða gjöf fór fram með 12 tíma millibili: simvastatín 40 mg að kvöldi og fenófíbrat 145 mg að morgni.

Ekki var rannsakað hvort fenófíbrat hafði áhrif á önnur virk umbrotsefni simvastatíns.

Ekki er vitað nákvæmlega hvernig milliverkunin verður. Í fyrirliggjandi klínískum gögnum voru áhrifin til lækkunar á LDL-kólesteróli ekki talin marktækt frábrugðin því sem gerist þegar LDL-kólesteróli er stjórnað með simvastatíni eingöngu við upphaf meðferðar.

Endurtekin gjöf simvastatíns 40 eða 80 mg, stærsti skráði skammtur, hafði ekki áhrif á plasmabéttni fenófíbratsýru við jafnvægi.

Ráðleggingar um ávísun lyfja með milliverkanir eru í yfirlitstöflu hér á eftir (sjá einnig kafla 4.2 og 4.3).

Milliverkandi lyf	Ráðleggingar um ávísun
Öflugir CYP 3A4-hemlar: Ítrakónazól Ketókónazól Flúkónazól Posakónazól Erýtrómýsín Klarítrómýsín Telitrómýsín HIV-próteasahemlar (t.d. nelfínavír) Nefazódón Kóbísístat	Má ekki nota með Cholib
Danazól Cíklósporín	Má ekki nota með Cholib
Gemfíbrózíl, önnur statín og fíbröt	Má ekki nota með Cholib
Amíódarón Verapamíl Diltíazem Amlódipín	Ekki fleiri en ein Cholib 145 mg/20 mg tafla á dag nema klínískur ávinningur vegi þyngra en áhættan
Níásín (nikótínsýra) ≥ 1 g/dag	Forðist með Cholib nema klínískur ávinningur vegi þyngra en áhættan Eftirfylgni með sjúklingum vegna einkenna um vöðvaverki, eymsli eða máttleysi í vöðvum
Elbasvír Grazóprevír	Ekki fleiri en ein Cholib 145 mg/20 mg tafla á dag
Glecaprevír Píbrentasvír	Má ekki nota með Cholib
Fúsidínsýra	Fylgjast skal náið með sjúklingum. Hugsanlega þarf að fresta meðferð með Cholib tímabundið
Greipaldinsafi	Forðist neyslu með Cholib

Milliverkandi lyf	Ráðleggingar um ávísun
K-vítamínhemlar	Aðlagið skammta af þessum segavarnarlyfjum til inntöku samkvæmt INR-eftirliti
Glítazón	Fylgist með HDL-kólesteróli og stöðvið aðra hvora meðferðina (með glítazóni eða Cholib) ef HDL-kólesteról er of lágt

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Cholib

Þar sem ekki má nota simvastatín á meðgöngu (sjá hér á eftir), má ekki nota Cholib meðan á meðgöngu stendur (sjá kafla 4.3).

Fenófíbrat

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun fenófíbrats á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á fósturvísa við skammta sem höfðu eiturvekanir á móður (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Fenófíbrat skal því aðeins notað á meðgöngu eftir ítarlegt mat á ávinningi/áhættu.

Simvastatín

Ekki má nota Simvastatín á meðgöngu. Öryggi þess hjá þunguðum konum hefur ekki verið staðfest. Meðferð með simvastatíni hjá móður kann að draga úr gildum mevalónats hjá fóstri sem er undanfari myndunar kólesteróls. Því ættu þungaðar konur, konur sem reyna að verða þungaðar eða grunar að þær séu þungaðar ekki að nota simvastatín. Fresta skal meðferð með simvastatíni meðan á meðgöngu stendur eða þar til staðfest er að konan sé ekki þunguð.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort fenófíbrat, simvastatín og/eða umbrotsefni þeirra skiljist út í brjóstamjólk. Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota Cholib (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Hjá dýrum hafa komið fram áhrif á frjósemi sem gengu til baka (sjá kafla 5.3). Engin klínísk gögn liggja fyrir um frjósemi í tengslum við notkun á Cholib.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Fenófíbrat hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Mjög sjaldan hefur verið greint frá tilvikum um sundl í tengslum við simvastatín eftir markaðssetningu. Hafa ætti þessa aukaverkun í huga við akstur og notkun véla meðan á meðferð með Cholib stendur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá við meðferð með Cholib eru hækkun á kreatíníni í blóði, sýking í efri hluta öndunarvegna, fjölgun blóðflagna, maga- og garnabólga og hækkuð gildi alanínaminótransferasa.

Tafla yfir aukaverkanir

Í fjórum, tvíblindum, klínískum rannsóknum sem stóðu í 24 vikur fengu 1.237 sjúklingar samhliða meðferð með fenófíbrati og simvastatíni. Í heildargreiningu á þessum fjórum rannsóknum voru hlutföllin fyrir stöðvun meðferða vegna aukaverkana sem komu fram, 5,0% (51 þátttakendur af 1012) eftir 12 vikur í meðferð með fenófíbrati og simvastatíni 145 mg/20 mg á dag og 1,8% (4 þátttakendur af 225) eftir 12 vikur í meðferð með fenófíbrati og simvastatíni 145 mg/40 mg á dag.

Aukaverkanir sem komu fram við meðferð og tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu samhliða meðferð með fenófíbrati og simvastatíni eru birtar hér á eftir samkvæmt flokkun eftir líffærum og tíðni.

Aukaverkanir af Cholib eru í samræmi við það sem vitað er um virku innihaldsefnin tvö: Fenófíbrat og simvastatín.

Tíðni aukaverkana er flokkuð með eftirfarandi hætti: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Aukaverkanir sem komu fram við samhliða gjöf á fenófíbrati og simvastatíni (Cholib)

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri hluta öndunarvegna, maga- og garnabólga	algengar
Blóð og eitlar	Fjölgun blóðflagna	algengar
Lifur og gall	Hækkun gildi alanínámínótransferasa	algengar
Húð og undirhúð	Húðbólga og exem	sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður	Hækkun á kreatíníni í blóði (sjá kafla 4.3 og 4.4)	mjög algengar

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hækkun á kreatíníni í blóði: Hjá 10% sjúklinga hækkaði kreatínín í blóði meira en 30 $\mu\text{mol/l}$ frá upphafsgildi með samhliða gjöf á fenófíbrati og simvastatíni á móti 4,4% með einlyfja meðferð með statíni. Hjá 0,3% sjúklinga sem fengu samhliða gjöf var um að ræða klínískt marktæka hækkun á kreatíníni að gildum sem voru $\geq 200 \mu\text{mol/l}$.

Viðbótarupplýsingar um hvort virka efnið fyrir sig í lyfjasamsetningunni

Aðrar aukaverkanir sem tengjast notkun lyfja sem innihalda simvastatín eða fenófíbrat er komu fram í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu og geta hugsanlega komið fram með Cholib eru skráðar hér á eftir. Tíðniflokkar eru byggðir á fyrirliggjandi upplýsingum um simvastatín og fenófíbrat sem finna má í samantekt á eiginleikum lyfjanna og eru tiltækar hjá Evrópusambandinu.

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir (fenófíbrat)	Aukaverkanir (simvastatín)	Tíðni
Blóð og eitlar	Lækkun blóðrauða		mjög sjaldgæfar
		Blóðleysi	mjög sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	Ofnæmi		mjög sjaldgæfar
		Bráðafnæmi	koma örsjaldan fyrir
Efnaskipti og næring		Sykursýki****	tíðni ekki þekkt
Geðræn vandamál		Svefnleysi	koma örsjaldan fyrir
		Svefntruflanir, þ.m.t. martraðir, þunglyndi	tíðni ekki þekkt

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir (fenófíbrat)	Aukaverkanir (símvastatín)	Tíðni
Taugakerfi	Höfuðverkur		sjaldgæfar
		Náladofi, sundl, úttaugakvillar	mjög sjaldgæfar
		Minnisskerðing/minnistap	mjög sjaldgæfar
		Vöðvaslensfár	tíðni ekki þekkt
Augu		Þokusýn, sjónskerðing	mjög sjaldgæfar
		Augneinkenni vöðvaslensfárs	tíðni ekki þekkt
Æðar	Segarek (lungnasegarek, segamyndun í djúpláæðum)*		sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Millivefslungnasjúkdómur	tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	Einkenni frá meltingarfærum (kviðverkir, ógleði, uppköst, niðurgangur, vindgangur)		algengar
	Brisbólga*		sjaldgæfar
		Hægðatregða, meltingartruflun	mjög sjaldgæfar
Lifur og gall	Hækkun á gildum transamínasa		algengar
	Gallsteinar		sjaldgæfar
	Fylgikvillar gallsteina (t.d. gallblöðrubólga, gallrásabólga, gallkveisa o.fl.)		tíðni ekki þekkt
		Hækkun á gamma-glútamýltransferasa	mjög sjaldgæfar
		Lifrabólga/gula Lifrabilun	koma örsjaldan fyrir
Húð og undirhúð	Alvarleg viðbrögð í húð (t.d. regnbogaroðapöt, Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju o.s.frv.)		tíðni ekki þekkt
	Ofnæmi í húð (t.d. útbrot, kláði, ofsakláði)		sjaldgæfar
	Hárlos		mjög sjaldgæfar
	Ljósnaemisviðbrögð		mjög sjaldgæfar
		Ofnæmisheilkenni ***	mjög sjaldgæfar
		Skæningslík lyfjaútpöt	koma örsjaldan fyrir

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir (fenófíbrat)	Aukaverkanir (simvastatín)	Tíðni
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðvakvillar (t.d. vöðvaverkir, vöðvabólga, vöðvakrampar og vöðvaslappleiki)		sjaldgæfar
	Rákvöðvalýsa með eða án nýrnabilunar (sjá kafla 4.4),		mjög sjaldgæfar
		Vöðvakvilli** Ónæmismiðlaður vöðvakvilli með drepri (sjá kafla 4.4) Sinakvilli	mjög sjaldgæfar tíðni ekki þekkt
		Vöðvarof	koma örsjaldan fyrir
Æxlunarfæri og brjóst	Kynlífstruflun		sjaldgæfar
		Stinningarvandamál	tíðni ekki þekkt
		Kvenleg karlbrjóstastækkun	koma örsjaldan fyrir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þróttleysi	mjög sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður	Hækkun á gildi hómócysteins (sjá kafla 4.4)*****		mjög algengar
	Hækkun á þvagefni í blóði		mjög sjaldgæfar
		Hækkun alkalískra fosfata í blóði	mjög sjaldgæfar
		Hækkun á gildi kreatínfosfókínasa í blóði	mjög sjaldgæfar
		Aukning á glýkósýleruðum blóðrauða	tíðni ekki þekkt
		Aukning á blóðsykri	tíðni ekki þekkt

Lýsing á völdum aukaverkunar

Brisbólga

* Í FIELD-rannsókninni, sem var slembiröðuð samanburðarrannsókn með lyfleysu og framkvæmd var á 9795 sjúklingum með sykursýki af tegund 2, kom fram tölfræðilega marktæk aukning á tilvikum um brisbólgu hjá sjúklingum sem fengu fenófíbrat miðað við sjúklinga sem fengu lyfleysu (0,8% samanborið við 0,5%; $p=0,031$).

Segarek

* Í FIELD-rannsókninni var greint frá tölfræðilega marktækri aukningu á lungnasegareki (0,7% [32/4900 sjúklingum] hjá lyfleysuhópnum samanborið við 1,1% [53/4895 sjúklingum] hjá hópnum á fenófíbrati; $p=0,022$) og tölfræðilega ómarktækri aukningu á segamyndun í djúpbláæðum (með lyfleysu: 1,0% [48/4900 sjúklingum] samanborið við 1,4% með fenófíbrati [67/4895 sjúklingum]; $p=0,074$).

Vöðvakvilli

** Tilkynningar um vöðvakvilla í klínískri rannsókn voru algengar hjá sjúklingum í meðferð með simvastatíni 80 mg/dag miðað við sjúklinga sem fengu 20 mg/dag (annars vegar 1,0% og hins vegar 0,02%).

Ofnæmisheilkenni

*** Mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um það sem virðist vera ofnæmisheilkenni en til þeirra teljast nokkur af eftirfarandi einkennum: Ofnæmisbjúgur, heilkenni sem líkist rauðum úlfum, fjölvöðvagigt, húð- og vöðvaþroti, æðabólga, blóðflagnafæð, rauðkyrningager, hækkun á sökki rauðra blóðkorna (ESR), liðbólga og liðverkir, ofsakláði, ljósnæmi, hiti, roði, mæði og slappleiki.

Sykursýki

**** Sykursýki: Fylgjast skal með sjúklingum í áhættuhópi (fastandi blóðsykur 5,6 til 6,9 mmól/l, BMI > 30 kg/m², hækkuð þriglýseríð, háþrýstingur) bæði með klínískum og lífefnafræðilegum aðferðum samkvæmt innlendum leiðbeiningum.

Hækkun á gildi hómócysteins í blóði

***** Í FIELD-rannsókninni var meðalhækkunin á á gildi hómócysteins í blóði hjá sjúklingum í meðferð með fenófíbrati 6,5 µmól/l og hún gekk til baka eftir að meðferð með fenófíbrati var hætt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)

4.9 Ofskömmtun

Cholib

Ekkert sértækt mótefni er þekkt. Leiki grunur um ofskömmtun skal veita einkenameðferð og viðeigandi stuðningsmeðferð eftir þörfum.

Fenófíbrat

Aðeins hafa borist fáar tilkynningar um tilvik ofskömmtunar með fenófíbrati. Í meirihluta tilvika var ekki tilkynnt um nein einkenni ofskömmtunar. Fenófíbrat skilst ekki út með blóðskilun.

Simvastatín

Tilkynnt hefur verið um nokkur tilvik ofskömmtunar með simvastatíni; hámarksskammturinn sem var tekinn var 3,6 g. Allir sjúklingarnir náðu sér án afleiðinga. Engin sérstök meðferð er þekkt við ofskömmtun. Í því tilfelli skal veita einkenna- og stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til temprunar á blóðfitu, HMG-CoA redúktasahemlar í blöndum með öðrum lyfjum til temprunar blóðfitu, ATC-flokkur: C10BA04

Verkunarháttur

Fenófíbrat

Fenófíbrat er fibratsýruafleiða með blóðfitulækkandi verkun hjá mönnum í gegnum virkjun kjarnaviðtaka (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) af tegundinni alpha (PPARα).

Í gegnum virkjunina á PPARα virkjar fenófíbrat framleiðslu á lípóprótínlipasa og dregur úr framleiðslu á apóprótíni CIII. Virkjun á PPARα felur einnig í sér aukningu á myndun apóprótína AI og AII.

Simvastatín

Simvastatín, sem er óvirkur laktón, er vatnsrofið í lifrinni og verður að samsvarandi virkri beta-hýdroxýsýru sem hefur öfluga virkni til að hamlar HMG-CoA redúktasa (3 hýdroxý - 3 metýlglútaryl CoA redúktasi). Þetta ensím hvetur til ummyndunar á HMG-CoA yfir í mevalónat sem er snemmbært og hraðatakmarkandi skref í nýmyndun kólesteróls.

Cholib

Cholib inniheldur fenófíbrat og simvastatín sem hafa mismunandi verkunarhætti eins og lýst er hér að framan.

Lyfhrif

Fenófíbrat

Rannsóknir með fenófíbrati á lípóprótínþáttum sýna fram á lækkun á gildum LDL- og VLDL-kólesteróls. Gildi HDL-kólesteróls hækka oft. Gildi LDL- og VLDL þríglýseríða lækka. Heildaráhrifin eru lækkun á hlutföllum lípóprótína með lágan og mjög lágan eðlismassa miðað við lípóprótín með háan eðlismassa.

Fenófíbrat hefur einnig þvagsýrulosandi áhrif sem leiða til lækkunar á þvagsýrugildum um sem nemur u.þ.b. 25%.

Simvastatín

Sýnt hefur verið fram á að simvastatín dragi bæði úr þéttni á venjulegu og hækkuðu LDL-kólesteróli. LDL er myndað úr prótíni með mjög lágan eðlismassa (VLDL) og sundrast aðallega vegna mikillar sækni LDL-viðtaka. Verkunarmáti simvastatíns sem sér um að lækka LDL-gildi getur bæði falið í sér minnkun á þéttni VLDL-kólesteróls og örvun á LDL-viðtakanum sem leiðir til skerðingar á framleiðslu og aukinnar sundrunar á LDL-kólesteróli. Apólípóprótín B lækkar einnig verulega meðan á meðferð með simvastatín stendur. Enn fremur eykur simvastatín HDL-kólesteról hóflega og lækkar þríglýseríð í plasma. Afleiðing þessara breytinga er lækkun á hlutföllum heildarkólesteróls miðað við HDL-kólesteról og LDL-kólesteróls miðað við HDL-kólesteról.

Cholib

Viðkomandi áhrif af fenófíbrati og simvastatíni eru samverkandi.

Verkun og öryggi

Cholib

Fjórar klínískar meginrannsóknir hafa verið framkvæmdar samkvæmt klínískri rannsóknaráætlun. Í heildina voru þetta 7.583 þátttakendur með blandaða blóðfitutruflun sem fengu statín á 6-vikna prófunartímabili. Af þeim var 2.474 þátttakendum slembiraðað í 24-vikna meðferð þar sem 1.237 þátttakendur fengu samhliða gjöf á fenófíbrati og simvastatíni og 1.230 þátttakendur fengu einlyfja meðferð með statíni en allar gjafir fóru fram á kvöldin.

Tegund statíns og skammtar sem gefnir voru:

		Vika 0 til vika 12		Vika 12 til vika 24	
Rannsókn	Státín 6-vikna prófunartímabil	Einlyfja meðferð með statíni	Samsett meðferð með fenófíbrati/simvastatíni	Einlyfja meðferð með statíni	Samsett meðferð með fenófíbrati/ simvastatíni
0501	simvastatín 20 mg	simvastatín 40 mg	simvastatín 20 mg	simvastatín 40 mg	simvastatín 40 mg
0502	simvastatín 40 mg	simvastatín 40 mg	simvastatín 40 mg	simvastatín 40 mg	simvastatín 40 mg
0503	atorvastatín 10 mg	atorvastatín 10 mg	simvastatín 20 mg	atorvastatín 20 mg	simvastatín 40 mg
0504	pravastatín 40 mg	pravastatín 40 mg	simvastatín 20 mg	pravastatín 40 mg	simvastatín 40 mg

Cholib 145/40

Rannsókn 0502 var metin sem föst skammtastærð af fenófíbrat-simvastatín samsetningu og statín samanburðarlyfi á tvíblinda 24-vikna tímabilinu. Megin skilmerki verkunar var yfirburðir samsetningar fenófíbrats 145 og simvastatíns 40 mg samanborið við áhrif simvastatíns 40 mg á lækkun þríglýseríðs og LDL-kólesteróls sem og hækkun HDL-kólesteróls eftir 12. viku.

Í 12. og 24. viku sáust yfirburðir samsetningarinnar á fenófíbrati 145 mg og simvastatíni 40 mg (F145/S40) samanborið við áhrif simvastatíns 40 mg (S40) á þríglýseríðlækkun og hækkun HDL-kólesteróls.

Samsetningin F145/S40 sýndi aðeins yfirburði yfir S40 í lækkun LDL-kólesteróls í 24. viku, frá því að vera 1,2% ómarktæk viðbótarlækkun á LDL-kólesteróli í 12. viku, yfir í tölfræðilega marktæka lækkun um 7,2% í 24. viku.

Hlutfallsleg breyting á gildum þríglýseríða (TG), LDL-kólesteróls og HDL-kólesteróls frá upphafsgildum til 12. og 24. viku Heildargreining á sýnum þátttakenda				
Breyta fyrir lípíð (mmól/l)	Fenó. 145+simva. 40 (N=221)	Simva. 40 (N=219)	Samanburður meðferða*	P-gildi
Eftir 12 vikur	% breyting meðaltal (staðalfrávik (SD))			
TG	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
LDL-kólesteról	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
HDL-kólesteról	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
Eftir 24 vikur	% breyting meðaltal (staðalfrávik (SD))			
TG	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
LDL-kólesteról	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
HDL-kólesteról	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

*Samanburður meðferða felst í mismuninum á milli meðtals minnstu kvaðrata (LS)fyrir fenó. 145 + simva. 40 og simva. 40, sem og fyrir samsvarandi 95% CI.

Í töflunni hér fyrir neðan koma fram niðurstöður úr 24.viku um þær líffræðilegu breytur sem skoðaðar voru.

F145/S40 sýndi tölfræðilega marktæka yfirburði í öllum breytum nema í aukningu á ApoA1.

ANCOVA (samdreifigreining) á hlutfallslegum breytingum á gildum TC, öðru kólesteróli en HDL-kólesteróli, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI og fibrínógeni frá upphafsgildi til 24. viku – Heildargreining á sýnum þátttakenda					
Breyta	Meðferðarhópur	N	Meðaltal (staðalfrávik)	Samanburður meðferða*	P-gildi
TC (mmól/l)	Fenó. 145 + Simva. 40 Simva. 40	213 203	-4,95 (18,59) 1,69 (20,45)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
Annað kólesteról en HDL-kólesteról (mmól/l)	Fenó. 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)	Fenó. 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)	Fenó. 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	Fenó. 145 + Simva. 40 Simva. 40	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
Fibrínógen* (g/l)	Fenó. 145 + Simva. 40 Simva. 40	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

*Samanburður meðferða felst í mismuninum á milli meðaltals minnstu kvaðrata (LS) fyrir fenó. 145 + simva. 40 og simva. 40, sem og fyrir samsvarandi 95% CI. *LS (meðaltal minnstu kvaðrata) staðalfrávik (SD)

Cholib 145/20

Rannsókn 0501 lagði mat á 2 mismunandi skammta af fenófibrat-simvastatín samsetningu samanborið við simvastatín 40 mg á 24-vikna, tvíblindu tímabili. Meginskilmerki verkunar voru yfirburðir samsetningarinnar fenófibrats 145 og simvastatíns 20 mg samanborið við áhrif simvastatíns 40 mg á lækun þríglyseríða og hækkun HDL-kólesteróls og jafngildi hvað varðar lækun LDL-kólesteróls í 12. viku.

Hlutfallsleg meðaltalsbreyting frá upphafsgildum til 12. viku Heildargreining á sýnum þátttakenda				
Breyta	Fenó. 145+simva. 20 (N=493) Meðaltal (staðalfrávik)	Simva. 40 (N=505) Meðaltal (staðalfrávik)	Samanburður meðferða*	P-gildi
TG (mmól/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
LDL-kólesteról (mmól/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	NA
HDL-kólesteról (mmól/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
TC (mmól/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Annað kólesteról en HDL-kólesteról (mmól/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
Fibrínógen (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

*Samanburður meðferða: mismunur á milli meðaltals minnstu kvaðrata (LS) fyrir fenó. 145 + simva. 20 og simva. 40, sem og fyrir 95% tengt öryggisbil

Eftir fyrstu 12 meðferðarvikurnar sáust yfirburðir samsetningarinnar á 145 mg af fenófibráti og 20 mg af simvastatíni samanborið við 40 mg skammta af simvastatíni hvað varðar þríglyseríðlækun og hækkun HDL-kólesteróls, en hins vegar náðist viðmiðunin fyrir jafngildi í LDL-kólesteróli ekki.

Samsetningin á fenófíbrati 145 mg og simvastatíni 20 mg sýndi fram á tölfræðilega marktæka yfirburði í aukningu á apoA1 og lækkun á fíbrínógeni samanborið við simvastatín 40 mg.

Stuðningsrannsókn

Rannsóknin á blóðfitu samkvæmt (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ACCORD) var slembiröðuð samanburðarrannsókn með lyfleysu á 5.518 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem fengu meðferð með fenófíbrati til viðbótar við simvastatín. Samhliða meðferð með fenófíbrati og simvastatíni sýndi ekki fram á marktækan mun samanborið við einlyfja meðferð með simvastatíni á samsetta meginendapunktana hjartadrep án dauðsfalls, heilablóðfall án dauðsfalls, og dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma (áhættuhlutfall [HR] 0,92; 95% CI 0,79-1,08, $p=0,32$; heildarlækkun áhættu: 0,74%). Í fyrirfram skilgreinda undirhópnum með sjúklingum með blóðfitutruflanir, skilgreindir sem þeir sem tilheyrðu lægsta þriðjungi HDL-kólesteróls (≤ 34 mg/dl eða 0,88 mmól/l) og hæsta þriðjungi TG (≥ 204 mg/dl or 2,3 mmól/l) í upphafi, var sýnt fram á hlutfallslega lækkun, með samhliða meðferð með fenófíbrati og simvastatíni, sem nam 31% samanborið við einlyfja meðferð með simvastatíni á samsetta meginpunktana (áhættuhlutfall [HR] 0,69; 95% CI 0,49-0,97, $p=0,03$; heildarlækkun áhættu: 4,95%). Önnur greining á fyrirfram skilgreindum undirhópi sýndi fram á tölfræðilega marktæka milliverkun hjá kynjum í meðferðinni ($p=0,01$), sem benti til hugsanlegs ávinnings af samsettri meðferð hjá karlmönnum ($p=0,037$) en hugsanlegrar hærri áhættu hvað varðar fyrstu niðurstöðu hjá konum eftir samsetta meðferð, samanborið við einlyfja meðferð með simvastatíni ($p=0,069$). Þetta kom ekki fram í fyrirnefndum undirhópi sjúklinga með blóðfitutruflanir en þar komu heldur ekki fram neinar skýrar vísbendingar um ávinning af samhliða meðferð með fenófíbrati og simvastatíni hjá konum með blóðfitutruflanir og ekki var hægt að útiloka hugsanleg skaðleg áhrif í þeim undirhópi.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Cholib hjá öllum undirhópum barna við blandaðri blóðfituhækkun (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Hlutföll margfeldismeðaltala (geometric mean ratios) og 90% CI fyrir samanburðinn á AUC, AUC(0-t) og C_{max} fyrir virku umbrotsefnin, fenófíbratsýru og simvastatínsýru á samsetta fastaskammtinum af Cholib 145 mg/20 mg töflu og samhliða gjöf á aðgreindum 145 mg af fenófíbrat og 20 mg af simvastatín töflum, eins og notaðar voru í klínísku rannsóknunum, voru öll innan 80-125% jafngildisbilsins.

Margfeldismeðaltal fyrir hámarkspéttni á óvirku og óbreyttu simvastatíni (C_{max}) í plasma var 2,7 ng/ml fyrir samsetta fastaskammtinn af Cholib 145 mg/20 mg töflu og 3,9 ng/ml fyrir samhliða gjöf á aðgreindum töflum af 145 mg fenófíbrati og 20 mg simvastatíni, eins og notaðar voru í klínísku rannsóknunum.

Hlutföll margfeldismeðaltala (geometric mean ratios) og 90% CI fyrir samanburðinn á útsetningu simvastatíns í plasma (AUC og AUC(0-t)) eftir gjöf á samsettum fastaskammti af Cholib 145 mg/20 mg töflu, og eftir samhliða gjöf á aðgreindum töflum af 145 mg fenófíbrati og 20 mg simvastatíni, eins og notaðar voru í klínísku rannsóknunum, voru innan 80-125% jafngildisbilsins.

Frásög

Hámarkspéttni fenófíbrats í plasma (C_{max}) næst innan 2 til 4 klst. eftir inntöku. Péttni í plasma helst stöðug við áframhaldandi meðferð hvers einstaklings.

Fenófíbrat er óleysanlegt í vatni og það verður að taka inn með mat til að auðvelda frásög. Frásögseiginleikar þess eru bættir með því að nota míkromalað fenófíbrat og NanoCrystal[®] tækni við samsetninguna á fenófíbrat 145 mg töflu.

Andstætt fyrri samsetningum með fenófíbrati er hámarksþéttinn í plasma og heildarútsetning blöndunnar, óháð fæðuneyslu.

Rannsókn á áhrifum fæðu, sem fólst í gjöf á þessari samsetningu á fenófíbrati 145 mg töflum og gefin var heilbrigðum karl- og kvenkyns þátttakendum á fastandi maga og með mjög fituríkri máltíð, benti til þess að útsetning (AUC og C_{max}) fyrir fenófíbratsýru sé óháð fæðu. Þar af leiðandi má taka inn fenófíbrat í Cholib, án tillits til máltíða.

Rannsóknir á lyfjahvörfum eftir gjöf á stökum skammti og áframhaldandi meðferð hafa sýnt að lyfið safnast ekki upp.

Simvastatín er óvirkur laktón sem verður auðveldlega fyrir vatnsrofi in vivo og verður að samsvarandi beta-hýdroxýsýru sem er öflugur hemill HMG-CoA redúktasa. Vatnsrof fer að mestu leyti fram í lifrinni; vatnsrof í plasma manna gerist afar hægt.

Simvastatín frásogast vel og útdráttur þess er verulegur í fyrstu umferð um lifur. Útdráttur í lifur er háður blóðflæðinu um lifur. Lifrin er meginstaðurinn fyrir starfsemi virka formsins. Aðgengi beta-hýdroxýsýrunnar að blóðrásinni eftir inntöku á simvastatíni reyndist vera minna en 5% af skammtinum. Hámarksþéttni virkra hemla í plasma næst u.þ.b. 1 - 2 klst. eftir gjöf á simvastatíni. Samhliða fæðuneysla hefur ekki áhrif á frásogið.

Lyfjahvörf með stökum og endurteknum skömmtum af simvastatíni sýndu að engin uppsöfnun lyfsins átti sér stað eftir endurtekna skammta.

Dreifing

Fenófíbratsýra er í miklum mæli bundin albúminu í plasma (meira en 99%). Prótínbinding simvastatíns og virka umbrotsefnis þess er > 95%.

Umbrot og brotthvarf

Eftir inntöku er fenófíbrat fljótt vatnsrofið af esterösum og verður að virka umbrotsefninu fenófíbratsýru. Ekkert óbreytt fenófíbrat finnst í plasma. Fenófíbrat er ekki hvarfefni fyrir CYP 3A4. Engin umbrot með lifrarfrýmisögnum eiga sér stað.

Lyfið skilst út að mestu í þvagi. Nánast allt lyfið skilst út innan 6 daga. Fenófíbrat skilst aðallega út sem fenófíbratsýra og fenófíbratsýruglúkúróníð. Hjá öldruðum sjúklingum er greinanleg heildarúthreinsun fenófíbratsýru í plasma ekki öðruvísi.

Rannsóknir á lyfjahvörfum eftir gjöf á stökum skammti og áframhaldandi meðferð hafa sýnt að lyfið safnast ekki upp. Fenófíbratsýra skilst ekki út með blóðskilun.

Meðalhelmingunartími í plasma: Helmingunartími brotthvarfs fyrir fenófíbratsýru í plasma er u.þ.b. 20 klst.

Simvastatín er hvarfefni fyrir CYP 3A4 og útlæðisferjuna BCRP. Simvastatín er tekið upp með virkum hætti í lifrarþekjufrumurnar af OATP1B1-flutningsprótíninu. Helstu umbrotsefni simvastatíns í plasma manna eru beta-hýdroxýsýran og fjögur virk umbrotsefni til viðbótar. Eftir inntöku manns á skammti af geislavirku simvastatíni skildist 13% af geislavirkninni út í þvagi og 60% í saur innan 96 klst. Magnið sem náðist úr saur stendur fyrir jafngildi frásogaðs lyfs sem skilst út í galli og líka lyf sem ekki frásogast. Í kjölfar inndælingar í bláæð með umbrotsefninu beta-hýdroxýsýru var helmingunartími þess að meðaltali 1,9 klst. Aðeins 0,3% að meðaltali af skammtinum sem gefinn var í bláæð skildist út í þvagi sem hemlar.

Gerðar hafa verið tvær minni rannsóknir (n=12) og í kjölfarið ein stærri rannsókn (n=85) hjá heilbrigðum einstaklingum til að meta áhrif endurtekinnar gjafar fenófíbrats á lyfjahvörf við stakan skammt eða endurtekna skammta af simvastatíni.

Í einni rannsókn minnkaði AUC fyrir simvastatínsýru, sem er öflugt virkt umbrotsefni simvastatíns, um 42% (90% CI 24%-56%) þegar stakur 40 mg skammtur af simvastatíni var gefinn samhliða endurtekinni gjöf á fenófíbrati 160 mg. Í hinna rannsókninni [Bergman et al, 2004] leiddi endurtekin samhliða gjöf á bæði simvastatíni 80 mg og fenófíbrati 160 mg til 36% (90% CI 30%-42%) minnkunar á AUC fyrir simvastatínsýru. Í stærri rannsókninni kom fram 21% (90% CI 14%-27%) minnkun á AUC fyrir simvastatínsýru eftir endurtekna samhliða gjöf á 40 mg af simvastatíni og 145 mg af fenófíbrati að kvöldi. Þessi munur var ekki marktækur miðað við 29% (90% CI 22%-35%) minnkunina á AUC fyrir simvastatínsýru sem kom fram þegar samhliða gjöf fór fram með 12 tíma millibili: simvastatín 40 mg að kvöldi og fenófíbrat 145 mg að morgni.

Ekki var rannsakað hvort fenófíbrat hafði áhrif á önnur virk umbrotsefni simvastatíns.

Ekki er vitað nákvæmlega hvernig milliverkunin verður. Í fyrirbyggjandi klínískum gögnum voru áhrifin til lækkunar á LDL-kólesteróli ekki talin marktækt frábrugðin því sem gerist þegar LDL-kólesteróli er stjórnað með simvastatíni eingöngu við upphaf meðferðar.

Endurtekin gjöf simvastatíns 40 eða 80 mg, stærsti skráði skammtur, hafði ekki áhrif á plasmabéttni fenófíbratsýru við jafnvægi.

Sérstakir sjúklingahópar

Berar SLCO1B1 c.521T>C-genasamsættunna hafa minni OATP1B1-virkni. Meðalútsetning (AUC) fyrir helsta virka umbrotsefninu simvastatínsýru er 120% hjá þeim sem bera arfblandna C-samsætu (CT) og 221% hjá arfhreinum berum (CC), samanborið við þá sjúklinga sem hafa algengustu arfgerðina (TT). Tíðni C-samsættunnar er 18% í evrópska þýðinu. Hjá sjúklingum með SLCO1B1-fjölbreytni er hættu á aukinni útsetningu fyrir simvastatíni sem kann að leiða til meiri hættu á rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ekki hafa verið gerðar neinar forklínískar rannsóknir á Cholib í samsettum fastaskammti.

Fenófíbrat

Rannsóknir á bráðum eiturverkunum hafa ekki gefið neinar upplýsingar sem skipta máli um sértækar eiturverkanir fenófíbrats.

Í þriggja mánaða rannsókn á rottum, sem ekki var klínísk, með fenófíbratsýru, virku umbrotsefni fenófíbrats, komu fram eiturverkanir á beinagrindarvöðva (einkum þá sem voru auðugir af vöðvatrefjum af tegund I með hægri oxun) og hrörnun hjarta, blóðleysi og þyngdartap við útsetningu sem var ≥ 50 -föld sú útsetning sem verður hjá mönnum hvað varðar eiturverkanir á beinagrind og > 15 -föld útsetning sem verður hjá mönnum hvað varðar eiturverkanir á hjartavöðva.

Vart varð við sár og fleiður sem gengu til baka, í meltingarvegi hunda sem fengu þriggja mánaða meðferð með útsetningu sem var u.þ.b. 7-föld miðað við klínísku útsetningu (AUC).

Rannsóknir á stökkbreytandi áhrifum fenófíbrats hafa reynst neikvæðar.

Fundist hafa lifraræxli í rannsóknnum á krabbameinsvaldandi eiginleikum hjá rottum og músum sem rekja má til fjölgunar á oxunarögnum. Þessar breytingar eru sértækar fyrir nagdýr og hafa ekki komið fram hjá öðrum tegundum við sambærilegar skammtastærðir. Þetta hefur enga þýðingu fyrir notkun til meðferðar hjá mönnum.

Rannsóknir á músum, rottum og kanínum sýndu ekki fram á nein vanskapandi áhrif. Eiturverkanir á fósturvísu komu fram við skammta sem höfðu eiturverkanir á móður. Við háa skammta varð vart við lengingu meðgönguútímans og vandkvæði við got.

Í rannsóknnum á eiturverkunum á æxlun, sem gerðar voru með fenófíbrati og voru ekki klínískar, komu ekki fram nein áhrif á frjósemi. Þó varð vart við minnkun á magni sæðisfrumna sem gekk til baka,

frymisbólumyndun í eistum og vanþroska í eggjastökkum í rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta með fenófibratsýru hjá ungum hundum.

Simvastátín

Á grundvelli hefðbundinna dýrarannsókna sem varða lyfhrif, eiturverkanir eftir endurtekna skammta, eiturverkanir á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrif eru engar aðrar áhættur til staðar fyrir sjúklinginn en þær sem búast má við af völdum lyfjafræðilegs verkunarháttar. Við hámarks þolanlega skammta hjá bæði rottum og kaninum olli simvastátín engum vansköpunum hjá fósturum, hafði engin áhrif á frjósemi, æxlun eða þroska nýgotinna unga.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Bútýlhýdroxýanisól (E320)
Laktósaeinhýdrat
Natríumlaurýlsúlfat
Sterkja, forhleypt (maís)
Natríumdókúsat
Súkrósi
Sítrónusýru-mónóhýdrat (E330)
Hýprómellósi (E464)
Krospóvídón (E1202)
Magnesíumsterat (E572)
Kísilrunninn, örkristallaður sellulósi (úr sellulósa, örkristöllum og kísil, vatnsfrí kvoða)
Askorbínsýra (E300)

Filmuhúð:

Pólý (vínýlalkóhól), vatnsrofið að hluta (E1203)
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm (E553b)
Lesítín (úr sojabaunum (E322))
Xantangúmmí (E415)
Rautt járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)
Sólsetursgulur FCF (E110)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/Ál þynnur

Pakkningastærðir: 10, 30 og 90 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/866/001-002

EU/1/13/866/005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. ágúst 2013.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. Maí 2018.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Cholib 145 mg/40 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Ein filmuhúðuð tafla inniheldur 145 mg af fenófibrati og 40 mg af simvastatíni.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Ein filmuhúðuð tafla inniheldur 194,7 mg af laktósa (sem einhýdrat), 145 mg af súkrósa og 0,8 mg af lesitíni (úr sojabáunum (E322)).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Sporöskjulaga, tvíkúpt, rauðbrún, filmuhúðuð tafla með sniðbrúnum og áletruninni 145/40 á annarri hliðinni. Stærðin er um $19,3 \times 9,3$ mm og tafla vegur u.þ.b. 840 mg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Cholib er ætlað sem viðbótarmeðferð ásamt mataræði og hreyfingu hjá fullorðnum sjúklingum með mikla áhættuþætti varðandi hjarta- og æðasjúkdóma og með blandaða blóðfituflun til að lækka gildi þríglýseríða og hækka gildi HDL-kólesteróls þegar fullnægjandi stjórn á gildum LDL-kólesteróls er náð með samsvarandi skammti af simvastatíni í einlyfja meðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðhöndla skal aðrar orsakir of hárrar blóðfitu eins og ómeðhöndlaða sykursýki af tegund 2, skjaldvakabrest, nýrungaheilkenni, röskun á prótínum í blóði, lifrarsjúkdóm (með gallteppu), lyfjameðferð (s.s. inntöku á estrógenum) og áfengissýki nægilega vel áður en meðferð með Cholib er íhuguð og setja skal sjúklinga á hefðbundið kólesteról- og þríglýseríðlækkandi fæði sem halda ætti áfram ásamt meðferðinni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er ein tafla á dag. Forðast skal að drekka greipaldinsafa (sjá kafla 4.5).

Fylgjast skal með svörun við meðferð með mælingum á gildum lípíða í sermi (heildarkólesteról (TC), LDL-kólesteról, þríglýseríð (TG)).

Aldraðir sjúklingar (≥ 65 ára)

Ekki þarf að aðlaga skammta. Venjulegur skammtur er ráðlagður, nema fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi með áætlaðan gauklasiunarhraða < 60 ml/mín./ $1,73$ m² þegar ekki má nota Cholib (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Cholib má ekki nota hjá sjúklingum með miðlungs eða verulega skerta nýrnastarfsemi með áætlaðan gauklasiunarhraða < 60 ml/mín./ $1,73$ m² (sjá kafla 4.3).

Gæta skal varúðar við notkun Cholib hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi með áætlaðan gauklasíunarhraða 60 til 89 ml/mín/1,73 m² (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Notkun Cholib hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi hefur ekki verið rannsökuð og því skal ekki nota lyfið hjá þessum hópi (sjá kafla 4.3).

Börn

Cholib er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára. (sjá kafla 4.3).

Samhliða meðferð

Hjá sjúklingum sem taka lyf sem innihalda elbasvír eða grazóprevír samhliða Cholib skal skammtur simvastatíns ekki fara yfir 20 mg/sólarhring. (Sjá kafla 4.4 og 4.5).

Lyfjagjöf

Gleypa skal hverja töflu heila með glasi af vatni. Ekki má mylja töflurnar eða tyggja þær. Taka má töflurnar með eða án matar (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu / virku efnunum, jarðhnetum, soja eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 (sjá einnig kafla 4.4)
- Þekkt ljósofnæmi eða viðbrögð vegna ljóseiturhrifa meðan á meðferð með fíbrötum eða ketóprófenum stendur
- Virkur lifrarsjúkdómur eða óútskýrð viðvarandi hækkun á transamínösum í sermi
- Þekktur gallblöðrusjúkdómur
- Langvarandi eða bráð brisbólga að undanskilinni bráðri brisbólgu sem rekja má til alvarlegrar þríglýseríðahækkunar
- Miðlungsmikið eða verulega skert nýrnastarfsemi (áætlaður gauklasíunarhraði < 60 ml/mín/1,73 m²)
- Samhliða gjöf á öflugum CYP3A4 hemlum (lyf sem hækka AUC u.þ.b. 5 falt eða meira) (t.d. ítrakónazól, ketókónazól, posakónazól, voríkónazól, HIV-próteasahemlar (t.d. nelfínavír), boceprevír, telaprevír, erýtrómýsín, klarítrómýsín, telitrómýsín, nefazódón og lyf sem innihalda kóbísístat) (sjá kafla 4.4 og 4.5)
- Samhliða gjöf á gemfíbrózíli, cíklósporíni eða danazóli (sjá kafla 4.4 og 4.5)
- Samhliða gjöf glecaprevírs, píbrentasvírs, elbasvírs eða grazóprevírs (sjá kafla 4.5)
- Börn (undir 18 ára aldri)
- Meðganga og brjóstagjöf (sjá kafla 4.6)
- Saga um vöðvakvilla og/eða rákvöðvalýsu með statínunum og/eða fíbrötum eða staðfestur, hækkaður kreatín fosfókínasi sem er 5 falt yfir efri viðmiðunarmörkum (ULN) í fyrri meðferð með statíni (sjá kafla 4.4)
- Samhliða gjöf á amíódaróni, verapamíl, amlódipíni eða diltíazem (sjá kafla 4.5)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Vöðvar

Eiturverkanir á beinagrindarvöðva, þ.m.t. örfá tilvik af rákvöðvalýsu með eða án nýrnabilunar, hafa verið tilkynnt í sambandi við gjöf á efnum sem lækka lípíð eins og fíbröt og statín. Þekkt er að hættan á vöðvakvilla vegna gjafar á statínunum og fíbrötum tengist skammtinum af hvoru efni um sig og eiginleikum fibratsins.

Skert virkni flutningsprótína

Skert virkni OATP-flutningsprótína í lifur (lífrænna anjónaflutningsfjölpeptíða) getur aukið altæka útsetningu fyrir simvastatíni og aukið hættuna á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu. Skert virkni getur

komið fram í kjölfar hömlunar af völdum milliverkandi lyfja (t.d. cíklósporíns) eða hjá sjúklingum sem bera SLCO1B1 c.521T>C-arfgerð.

Sjúklingar sem bera genasamsætuna SLCO1B1 (c.521T>C) sem kóðar fyrir OATP1B1-prótín með minni virkni hafa meiri altæka útsetningu fyrir simvastatíni og aukna hættu á vöðvakvilla. Hættan á vöðvakvilla sem tengist stórum skammti af simvastatíni (80 mg) er almennt 1%, án erfðaprófana. Byggt á niðurstöðum SEARCH-rannsóknarinnar, hefur komið í ljós að berar arfhreinnar C-samsætu (einnig nefndir CC), sem fengu meðferð með 80 mg, eru í 15% hættu á að fá vöðvakvilla innan árs, meðan áhættan er 1,5% hjá berum arfblendinnar C-samsætu (CT). Samsvarandi áhætta er 0,3% hjá sjúklingum með algengustu arfgerðina (TT) (sjá kafla 5.2).

Ónæmismiðlaður vöðvakvilli með drepri

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um ónæmismiðlaðan vöðvakvilla með drepri (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM), sjálfsöfnæmiskvilla í vöðvum, í tengslum við notkun statínlyfja. Ónæmismiðlaður vöðvakvilli með drepri einkennist af: nærlægu (proximal) máttleysi í vöðvum og hækkuðu gildi kreatínínasa í sermi, sem eru viðvarandi þrátt fyrir að meðferð með statínlyfi sé hætt; jákvæðu and-HMG CoA redúktasa mótefni; vefjasýni úr vöðva með drepri; og bata með ónæmisbælandi lyfjum. Frekari rannsóknir á taugum og vöðvum og mælingar í sermi gætu verið nauðsynlegar. Meðferð með ónæmisbælandi lyfjum getur verið nauðsynleg. Íhuga skal vandlega hættuna á ónæmismiðluðum vöðvakvilla með drepri áður en meðferð með öðru statínlyfi er hafin. Ef meðferð með öðru statínlyfi er hafin skal fylgjast með teiknum og einkennum ónæmismiðlaðs vöðvakvilla með drepri.

Ráðstafanir til að draga úr hættu á vöðvakvilla sem stafar af milliverkunum lyfja

Hættan á eiturvefnum á vöðva getur aukist ef Cholib er gefið með öðru fíbrati, statíni, níasíni, fúsidínsýru eða öðrum sértækum, samhliða efnum (sjá upplýsingar um sértækar milliverkanir í kafla 4.5). Læknar sem íhuga samsetta meðferð með Cholib og blóðfitulækkandi skömmtum (≥ 1 g/dag) af níasíni (nikótínsýru) eða lyfjum sem innihalda níasín skulu meta vandlega hugsanlegan ávinning og áhættu ásamt því að fylgjast náið með sjúklingum vegna einkenna um vöðvaverki, eymsli eða máttleysi í vöðvum, einkum á upphafsmánuðum meðferðar og þegar skammtar af öðru hvoru lyfinu eru auknir.

Hættan á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu eykst marktækt með samhliða notkun á simvastatíni og öflugum cýtókróm hemlum (CYP) 3A4 (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Simvastatín er hvarfefni útflæðisferjunnar BCRP (viðnámsprótein brjóstakrabbameins). Samhliða notkun lyfja sem hamla BCRP (t.d. elbasvír og grazóprevír) getur valdið aukinni plasmabéttni simvastatíns og aukið hættu á vöðvakvilla; því skal íhuga að aðlaga skammta simvastatíns með hliðsjón af ávísuðum skammti. Gjöf elbasvírs og grazóprevírs samhliða simvastatíni hefur ekki verið rannsökuð; samt sem áður skal skammtur simvastatíns ekki fara yfir 20 mg á sólarhring hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með lyfjum sem innihalda elbasvír eða grazóprevír (sjá kafla 4.5).

Hættan á vöðvakvilla eykst ef virkni HMG-CoA redúktasahemla er mikil í plasma (þ.e. hækkuð gildi simvastatíns og simvastatínsýru í plasma), sem má að hluta til rekja til milliverkandi lyfja sem hafa áhrif á umbrot simvastatíns og/eða brotthvarfsleiðir flutningspróteina (sjá kafla 4.5).

Ekki má gefa Cholib samhliða fúsidínsýru. Greint hefur verið frá tilfellum rákvöðvalýsu (þ.m.t. nokkrum dauðsföllum) hjá sjúklingum sem fengu statín í samsettri meðferð með fúsidínsýru (sjá kafla 4.5). Hætta skal meðferð með statíni meðan á meðferð með fúsidínsýru stendur, hjá þeim sjúklingum sem talið er að þurfi nauðsynlega á altækri meðferð með fúsidínsýru að halda. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaðstoðar um leið og þeir finna fyrir einkennum um máttleysi í vöðvum, verk eða eymslum.

Hefja má aftur meðferð með statíni sjö dögum eftir að síðasti skammtur af fúsídínsýru hefur verið tekinn. Aðeins skal íhuga samhliða gjöf Cholib og fúsídínsýru í hverju tilviki fyrir sig og undir nánu eftirliti lækis, í þeim undantekningartilvikum þegar talin er þörf á langvarandi altækri meðferð með fúsídínsýru, t.d. í meðferð við alvarlegum sýkingum.

Tilkynnt hefur verið um tilvik vöðvakvilla og/eða rákvöðvalýsu með HMG-CoA redúktasahemlum (t.d. simvastatíni) sem gefnir eru samhliða daptómýsín. Gæta skal varúðar þegar HMG-CoA redúktasahemlum er ávísað með daptómýsín, vegna þess að bæði lyfin geta valdið vöðvakvilla og/eða rákvöðvalýsu þegar þau eru gefin ein sér. Íhuga skal að stöðva tímabundið meðferð með Cholib hjá sjúklingum sem nota daptómýsín nema að ávinningur af samhliða meðferð vegi þyngra en áhættan. Skoða skal upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs hjá daptómýsín til að fá nánari upplýsingar um hugsanlega milliverkun við HMG-CoA redúktasahemla (t.d. simvastatín) og frekari leiðbeiningar í tengslum við eftirlit (sjá kafla 4.5.).

Mæling á kreatínínasa

Ekki á að mæla kreatínínasa í kjölfar erfiðra æfinga eða ef einhver þáttur er til staðar, sem líklegur er til að hækka kreatínínasa, þar sem það gerir túlkun á gildum erfiðari. Ef gildi kreatínínasa hafa hækkað marktækt frá upphafsgildum (> 5 -föld eðlileg efri viðmiðunarmörk) skal mæla gildin aftur innan 5 til 7 daga til að staðfesta niðurstöðurnar.

Fyrir meðferð

Upplýsa skal alla sjúklinga sem byrja í meðferð, eða sjúklinga sem verið er að auka skammt af simvastatíni hjá, um hættuna á vöðvakvilla og gefa þeim fyrirmæli um að tilkynna strax um alla óútskýrða vöðvaverki, eymsli eða máttleysi í vöðvum

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru útsettir fyrir rákvöðvalýsu. Í því skyni að fastsetja upphafsgildi til viðmiðunar skal mæla gildi kreatínínasa áður en meðferð er hafin þegar um er að ræða:

- Aldraða ≥ 65 ára
- Konur
- Skerta nýrnastarfsemi
- Ómeðhöndlaðan skjaldvakabrest
- Albúmínskort í blóði
- Einstaklings- eða fjölskyldusögu um arfgenga vöðvasjúkóma
- Sögu um eiturvefkanir á vöðva vegna statíns eða fibrats
- Misnotkun áfengis

Í slíkum aðstæðum þarf að íhuga áhættu af meðferð í tengslum við hugsanlegan ávinning og mælt er með klínísku eftirliti.

Til að fastsetja upphafsgildi til viðmiðunar skal mæla gildi kreatínínósafókínasa og mælt er með klínísku eftirliti.

Ef sjúklingur hefur áður fengið vöðvakvilla í meðferð með fibrati eða statíni skal eingöngu hefja meðferð með öðru lyfi úr floknum með varúð. Ef gildi kreatínínasa eru marktækt hækkaðir í upphafi (> 5 -föld eðlileg efri viðmiðunarmörk) skal ekki hefja meðferð.

Ef grunur leikur á vöðvakvilla af einhverri annarri ástæðu skal hætta meðferð.

Stöðva skal tímabundið meðferð með Cholib nokkrum dögum fyrir áætlaða stóra skurðaðgerð og hvenær sem meiriháttar lækisfræðilegt ástand eða ástand sem krefst skurðaðgerðar kemur upp.

Lifarsjúkdómar

Tilkynnt hefur verið um hækkunir á gildum transamínasa hjá sumum sjúklingum í meðferð með simvastatíni eða fenófibrati. Í meirihluta tilfella voru þessar hækkunir skammvinnar, minniháttar og án einkenna og ekki reyndist þörf á að hætta meðferð.

Fylgjast skal með gildum transamínasa áður en meðferð hefst, á 3 mánaða fresti fyrstu 12 mánuði meðferðarinnar og reglulega eftir það. Gefa skal gaum að sjúklingum sem sýna aukin gildi transamínasa og hætta meðferð ef gildi aspartat amínótransferasa (AST), einnig þekkt sem glútamíac-oxaloacetic transamínasi í sermi (SGOT), og alanín amínótransferasa (ALT), eða einnig þekkt sem glútamíac-pýruvic transamínasi í sermi (SGPT) hækka meira en 3 falt miðað við eðlileg efri viðmiðunarmörk.

Þegar einkenni koma fram sem benda til lifrabólgu (t.d. gula, kláði) og greiningin er staðfest með blóðrannsóknunum skal hætta meðferð með Cholib.

Gæta skal varúðar við notkun Cholib hjá sjúklingum sem neyta mikils magns áfengis.

Brisbólga

Greint hefur verið frá brisbólgu hjá sjúklingum sem taka fenófíbröt (sjá kafla 4.3 og 4.8). Það getur verið vegna meðferðarbrests hjá sjúklingum með alvarlega þríglýseríðahækkun eða hækkun á brisensímum vegna meðferðarinnar, eða að um afleiðingu af myndun steina eða leðju í gallvegum sé að ræða ásamt teppu í gallrás.

Nýrnastarfsemi

Ekki má nota Cholib þegar skerðing á nýrnastarfsemi er miðlungsmikil eða veruleg (sjá kafla 4.3).

Gæta skal varúðar við notkun Cholib hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi með áætlaðan gauklasíunarahraða 60 til 89 ml/mín/1,73 m² (sjá kafla 4.2).

Tilkynnt hefur verið um hækkunir á kreatíníni í sermi sem gengu til baka hjá sjúklingum sem voru í einlyfja meðferð með fenófíbrati eða samhliða gjöf á statínunum. Hækkunir á kreatíníni í sermi urðu yfirleitt stöðugar með tímanum og án vísbendinga um áframhaldandi hækkun á kreatíníni í sermi við langtímameðferð og lækkuðu aftur að upphafsgildum eftir að meðferð var hætt.

Í klínískum rannsóknum reyndust 10% sjúklinga hafa hækkun á kreatíníni yfir 30 µmól/l miðað við upphafsgildi með samhliða gjöf á fenófíbrati og simvastatíni samanborið við 4,4% sem fengu einlyfja meðferð með statíni. 0,3% sjúklinga sem fengu samhliða gjöf sýndu hækkunir á kreatíníni með klíníska þýðingu í gildin > 200 µmól/l.

Ef kreatíníngildin eru 50% yfir eðlilegum efri viðmiðunarmörkum skal stöðva meðferð. Ráðlagt er að mæla kreatínín fyrstu 3 mánuðina eftir upphaf meðferðar og reglulega þar á eftir.

Millivefslungnasjúkdómur

Tilkynnt hefur verið um tilvik af millivefslungnasjúkdómi með notkun sumra statína og fenófíbrats, einkum í langtímameðferðum (sjá kafla 4.8). Einkenni geta verið mæði, þurr hósti og almenn afturför í heilsu (þreyta, þyngdartap og hiti). Hætta skal meðferð með Cholib ef grunur leikur á millivefslungnasjúkdómi hjá sjúklingi.

Sykursýki

Nokkrar vísbendingar eru um að flokkur statína hækki blóðsykur og geti valdið blóðsykurshækkun hjá sumum sjúklingum sem eru í mikilli hættu á að fá sykursýki, sem nauðsynlegt er að meðhöndla með hefðbundinni umönnun fyrir sykursjúka. Þessi áhætta er hins vegar veigaminni en skerðingin sem næst á áhættunni fyrir æðar með notkun statína og ætti því ekki vera ástæða fyrir stöðvun meðferðar með statíni. Fylgjast skal með sjúklingum í áhættuhópi (fastandi blóðsykur 5,6 til 6,9 mmól/l, líkamsþyngdarstuðull (BMI) > 30 kg/m², hækkuð þríglýseríð, háþrýstingur) bæði með klínískum og lífefnafræðilegum aðferðum samkvæmt innlendum leiðbeiningum.

Bláæðasegarek

Í FIELD-rannsókninni var greint frá tölfraðilega marktækri aukningu á nýgengi lungnasegareks (0,7% hjá hópnum á lyfleysu samanborið við 1,1% hjá hópnum á fenófíbrati; p=0,022) og aukningu, sem ekki var tölfraðilega marktæk, á segamyndun í djúpbláæðum (lyfleysa 1,0% 48/4900 sjúklingar)

samanborið við fenófibrat 1,4% (67/4895); $p=0,074$. Aukin hætta á segareki í bláæðum getur verið tengd hækkun á gildi hómócysteins, áhættuþætti fyrir segamyndun og öðrum óskilgreindum þáttum. Klínískt mikilvægi þessa er óþekkt. Því skal gæta varúðar hjá sjúklingum með sögu um lungnasegarek.

Vöðvaslensfár (Myasthenia gravis)

Í nokkrum tilvikum hefur verið tilkynnt um að statín hafi kallað fram eða valdið versnun á vöðvaslensfári sem fyrir er eða augneinkennum vöðvaslensfárs (sjá kafla 4.8). Hætta skal notkun Cholib ef einkenni versna. Tilkynnt hefur verið um að einkenni komi aftur fram þegar gjöf sama eða annars statíns er endurtekin.

Hjálparefni

Þar sem lyfið inniheldur laktósa skulu sjúklingar með galaktósaóþol, Lapp-laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, ekki nota lyfið.

Þar sem lyfið inniheldur súkrósa skulu sjúklingar með frúktósaóþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrasa-ísómaltaþurrð ekki taka lyfið.

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23°mg) í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst „natríumlaust“.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum með Cholib.

Milliverkanir sem varða einlyfja meðferðir

Lyf sem hamla CYP 3A4

Simvastatín er hvarfefni cýtókróms P450 3A4.

Margir verkunarhættir geta átt þátt í mögulegum milliverkunum við HMG-CoA redúktasahemla. Lyf eða jurtalyf sem hamla tilteknum ensímum (t.d. CYP3A4) og/eða brotthvarfsleiðum flutningspróteina (t.d. OATP1B) geta aukið þétni simvastatíns og simvastatínsýru í plasma og kunna að leiða til aukinnar hættu á vöðvakvilla/rákvöðvalýsu.

Öflugir hemlar cýtókróms P450 3A4 auka hættuna á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu með því að auka þétni HMG-CoA redúktasa og hamlandi virkni þeirra í plasma meðan á meðferð með simvastatíni stendur. Slíkir hemlar eru t.a.m. ítrakónazól, ketókónazól, posakónazól, erýtrómýsín, klarítrómýsín, telítrómýsín, HIV-próteasahemlar (t.d. nelfínavír) kóbísístat og nefazódón.

Ekki má nota ítrakónazól, ketókónazól, posakónazól, HIV-próteasahemla (t.d. nelfínavír), kóbísístat, erýtrómýsín, klarítrómýsín, telítrómýsín og nefazódón samhliða lyfinu (sjá kafla 4.3). Ef meðferð með ítrakónazóli, ketókónazóli, posakónazóli, erýtrómýsín, klarítrómýsín eða telítrómýsín er óhjákvæmileg verður að fresta meðferð með Cholib meðan á meðferðinni stendur. Gæta skal varúðar þegar Cholib er gefið með tilteknum öðrum og vægari CYP 3A4-hemlum: Flúkónazóli, verapamíl eða diltíazem (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Skoða skal upplýsingar um ávísun allra lyfja sem notuð eru samhliða til að fá frekari upplýsingar um hugsanlegar milliverkanir við simvastatín og/eða mögulegar breytingar á ensímum eða flutningspróteinum, sem og upplýsingar um þær aðlaganir sem gæti þurft að gera á skömmtum og skammtaáætlunum.

Danazól

Hættan á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu eykst með samhliða gjöf á danazóli og simvastatíni. Sjúklingar sem taka danazól eiga ekki að fá stærri skammt af simvastatíni en 10 mg daglega. Þar af leiðandi má ekki nota Cholib samhliða danazóli (sjá kafla 4.3).

Cíklósporín

Hættan á vöðvakvilla/rákvöðvalýsu eykst með samhliða gjöf á cíklósporíni og simvastatíni. Þótt verkunarhátturinn sé ekki að fullu kunnur hefur verið sýnt fram á að cíklósporín eykur útsetningu (AUC) fyrir simvastatínsýru í plasma, líklega að hluta til vegna hömlunar á CYP 3A4 og OATP-1B1 flutningsprótíni. Vegna takmörkunar á skammti af simvastatíni við 10 mg daglega hjá sjúklingum sem taka cíklósporín má ekki nota Cholib samhliða cíklósporíni (sjá kafla 4.3).

Amiodarón, amlódipín, diltíazem og verapamíl

Hættan á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu eykst með samhliða notkun á amiodaróni, amlódipíni, diltíazemi eða verapamíli og simvastatíni 40 mg á dag.

Tilkynnt var um vöðvakvilla í klínískri rannsókn hjá 6% sjúklinga sem fengu simvastatín 80 mg með amiodaróni, samanborið við 0,4% hjá sjúklingum sem fengu simvastatín 80 mg eingöngu.

Samhliða gjöf á amlódipíni og simvastatíni olli 1,6-faldri aukningu á útsetningu fyrir simvastatínsýru.

Samhliða gjöf á diltíazemi og simvastatíni olli 2,7-faldri aukningu á útsetningu fyrir simvastatínsýru, líklega vegna hömlunar á CYP 3A4.

Samhliða gjöf á verapamíli og simvastatíni leiddi til 2,3-faldrar aukningar á útsetningu fyrir simvastatínsýru í plasma líklega, að hluta til, vegna hömlunar á CYP 3A4.

Því skal skammturinn af Cholib ekki vera stærri en 145 mg/20 mg daglega hjá sjúklingum sem taka amiodarón, amlódipín, diltíazem eða verapamíl.

Hemlar BCRP-próteins (viðnámspróteins brjóstakrabbameins)

Samhliða gjöf lyfja sem hamla BCRP-próteini, þar á meðal lyfja sem innihalda elbasvír eða grazóprevír, getur valdið aukinni plasmabéttni simvastatíns og aukið hættu á vöðvakvilla (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Forðast skal samhliðanotkun simvastatíns ásamt ribociclibi.

Samhliða lyfjagjöf simvastatíns ásamt palbociclibi er ekki ráðlögð þar sem það getur aukið hættuna á rákvöðvalýsu.

Önnur statín og fíbröt

Gemfibrózíl veldur 1,9-faldri aukningu á AUC fyrir simvastatínsýru, líklega vegna hömlunar á ferlum glúkúróníðtengingar. Hættan á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu eykst marktækt með samhliða notkun á gemfibrózíli og simvastatíni. Hættan á rákvöðvalýsu eykst einnig hjá sjúklingum sem fá önnur fíbröt eða statín samhliða. Þar af leiðandi má ekki nota Cholib samhliða gemfibrózíli, öðrum fíbrötum eða statínum (sjá kafla 4.3).

Níasín (nikótínsýra)

Tilvik af vöðvakvilla/rákvöðvalýsu hafa verið tengd við samhliða gjöf á statínum og níasíni (nikótínsýru) við blóðfitulækkandi skammta (≥ 1 g/dag) og þekkt er að níasín og statín geta valdið vöðvakvilla þegar þau eru gefin ein sér.

Læknar sem íhuga samsetta meðferð með Cholib og blóðfitulækkandi skömmtum (≥ 1 g/dag) af níasíni (nikótínsýru) eða lyfjum sem innihalda níasín skulu meta vandlega hugsanlegan ávinning og áhættu ásamt því að fylgjast náið með sjúklingum vegna einkenna um vöðvaverki, eymsli eða máttleysi í vöðvum, einkum á upphafsmánuðum meðferðar og þegar skammtar af öðru hvoru lyfinu eru auknir.

Fúsidínsýra

Hættan á vöðvakvilla, þ.m.t. rákvöðvalýsu, getur aukist með samhliða gjöf á fúsidínsýru og statínum í altækri meðferð. Slík samhliða gjöf getur aukið plasmabéttni beggja lyfjanna. Milliverkanir af slíkri gjöf (hvort sem það er vegna lyfhrifa, lyfjahvarfa eða hvoru tveggja) eru enn óþekktar. Greint hefur

verið frá tilfellum rákvöðvalýsu (þ.m.t. nokkrum dauðsföllum) hjá sjúklingum sem fengu þessa samsetningu.

Ef meðferð með fúsidínsýru er nauðsynleg skal hætta meðferð með Cholib meðan á meðferð með fúsidínsýru stendur (sjá einnig kafla 4.4).

Greipaldinsafi

Greipaldinsafi hamlar CYP 3A4. Samhliða neysla á greipaldinsafa í miklu magni (meira en 1 lítri daglega) og notkun simvastatíns leiddi til 7-faldrar aukningar á útsetningu fyrir simvastatínsýru í plasma. Neysla á 240 ml af greipaldinsafa að morgni og inntaka simvastatíns að kvöldi leiddi einnig til 1,9-faldrar aukningar á útsetningu fyrir simvastatínsýru í plasma. Því skal forðast neyslu greipaldinsafa meðan á meðferð með Cholib stendur.

Kolsísín

Tilkynningar um vöðvakvilla og rákvöðvalýsu hafa borist varðandi samhliða gjöf á kolsísíni og simvastatíni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Því er ráðlagt að fylgjast náið með klínísku ástandi sjúklinga sem taka kolsísín og Cholib.

Daptómýsín

Íhuga skal að stöðva tímabundið meðferð með simvastatíni hjá sjúklingum sem nota daptómýsín nema að ávinningur af samhliða meðferð vegi þyngra en áhættan (sjá kafla 4.4).

K-vítamínhemlar

Fenófíbrat og simvastatín auka áhrif K-vítamínhemla og geta aukið hættuna á blæðingum. Mælt er með því að skammturinn af þessum segavarnarlyfjum til inntöku sé minnkaður um u.þ.b. einn þriðja við upphaf meðferðar og svo breytt smám saman ef þörf er á skv. INR-eftirliti (International Normalised Ratio). Ákvarða skal INR áður en meðferð með Cholib byrjar og nægilega oft, snemma í meðferðinni, til að tryggja að engar marktækar breytingar á INR komi fram. Þegar búið er að skrá stöðugt INR-hlutfall, má fylgjast með því með þeim millibilum sem eru yfirleitt ráðlögð fyrir sjúklinga á þessum segavarnarlyfjum til inntöku. Ef skammtinum af Cholib er breytt eða meðferðin stöðvuð skal endurtaka sama ferlið. Meðferð með Cholib hefur ekki verið tengd við blæðingar hjá sjúklingum sem ekki taka segavarnarlyf.

Glítazón

Greint hefur verið frá einhverjum tilvikum af mótsagnakenndri lækkun á HDL-kólesteróli sem gengur til baka, með samhliða gjöf á fenófíbrati og glítazónum. Því er ráðlagt að fylgjast með HDL-kólesteróli ef Cholib er gefið samhliða glítazóni og stöðva aðra hvora meðferðina ef gildi HDL-kólesteróls reynist of lágt.

Rífampisín

Sökum þess að rífampisín er öflugur CYP 3A4-örvi sem truflar umbrot simvastatíns kunna sjúklingar, sem gangast undir langtíma meðferð með rífampisíni (t.d. berklameðferð), að finna fyrir minni verkun simvastatíns. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum minnkaði útsetning fyrir simvastatínsýru í plasma um 93% með samhliða gjöf á rífampisíni.

Áhrif á lyfjahvörf annarra lyfja

Fenófíbröt og simvastatín eru hvorki hemlar né örvar fyrir CYP 3A4. Því er ekki búist við að Cholib hafi áhrif á plasmabéttni efna sem umbrotna fyrir tilstilli CYP 3A4.

Fenófíbröt og simvastatín eru ekki hemlar fyrir CYP 2D6, CYP 2E1 eða CYP 1A2. Fenófíbrat er vægur til miðlungs öflugur hemill fyrir CYP 2C9 og veikur hemill fyrir CYP 2C19 og CYP 2A6.

Hafa skal nákvæmt eftirlit með sjúklingum sem fá samhliða gjöf á Cholib og lyfjum sem umbrotna á CYP 2C19, CYP 2A6, eða sérstaklega af CYP 2C9 með þröngu lækningalegu bili, og mælt er með skammtaaðlögun á þessum lyfjum ef þörf er á.

Milliverkun milli simvastatíns og fenófíbrats

Gerðar hafa verið tvær minni rannsóknir (n=12) og í kjölfarið ein stærri rannsókn (n= 85) hjá heilbrigðum einstaklingum til að meta áhrif endurtekinnar gjafar fenófíbrats á lyfjahvörf við stakan skammt eða endurtekna skammta af simvastatíni.

Í einni rannsókn minnkaði AUC fyrir simvastatínsýru, sem er öflugt virkt umbrotsefni simvastatíns, um 42% (90% CI 24%-56%) þegar stakur 40 mg skammtur af simvastatíni var gefinn samhliða endurtekinni gjöf á fenófíbrati 160 mg. Í hinni rannsókninni [Bergman et al, 2004] leiddi endurtekin samhliða gjöf á bæði simvastatíni 80 mg og fenófíbrati 160 mg til 36% (90% CI 30%-42%) minnkunar á AUC fyrir simvastatínsýru. Í stærri rannsókninni kom fram 21% (90% CI 14%-27%) minnkun á AUC fyrir simvastatínsýru eftir endurtekna samhliða gjöf á 40 mg af simvastatíni og 145 mg af fenófíbrati að kvöldi. Þessi munur var ekki marktækur miðað við 29% (90% CI 22%-35%) minnkunina á AUC fyrir simvastatínsýru sem kom fram þegar samhliða gjöf fór fram með 12 tíma millibili: simvastatín 40 mg að kvöldi og fenófíbrat 145 mg að morgni.

Ekki var rannsakað hvort fenófíbrat hafði áhrif á önnur virk umbrotsefni simvastatíns.

Ekki er vitað nákvæmlega hvernig milliverkunin verður. Í fyrirbyggjandi klínískum gögnum voru áhrifin til lækkunar á LDL-kólesteróli ekki talin marktækt frábrugðin því sem gerist þegar LDL-kólesteróli er stjórnað með simvastatíni eingöngu við upphaf meðferðar.

Endurtekin gjöf simvastatíns 40 eða 80 mg, stærsti skráði skammtur, hafði ekki áhrif á plasmabéttni fenófíbratsýru við jafnvægi.

Ráðleggingar um ávísun lyfja með milliverkanir eru í yfirlitstöflu hér á eftir (sjá einnig kafla 4.2 og 4.3).

Milliverkandi lyf	Ráðleggingar um ávísun
Öflugir CYP 3A4-hemlar: Ítrakónazól Ketókónazól Flúkónazól Posakónazól Erýtrómýsín Klarítrómýsín Telitrómýsín HIV-próteasahemlar (t.d. nelfínavír) Nefazódón Kóbísístat	Má ekki nota með Cholib
Danazól Cíklósporín	Má ekki nota með Cholib
Gemfíbrózíl, önnur statín og fíbröt	Má ekki nota með Cholib
Amíódarón Verapamíl Diltíazem Amlódipín	Má ekki nota með Cholib 145 mg/40 mg
Elbasvír Grazóprevír	Má ekki nota með Cholib 145 mg/40 mg
Glecaprevír Píbrentasvír	Má ekki nota með Cholib
Níasín (nikótínsýra) ≥ 1 g/dag	Forðist með Cholib nema klínískur ávinningur vegi þyngra en áhættan Eftirfylgni með sjúklingum vegna einkenna um vöðvaverki, eymsli eða máttleysi í vöðvum
Fúsidínsýra	Fylgjast skal náið með sjúklingum. Hugsanlega þarf að fresta meðferð með Cholib tímabundið
Greipaldinsafi	Forðist neyslu með Cholib

Milliverkandi lyf	Ráðleggingar um ávísun
K-vítamínhemlar	Aðlagið skammta af þessum segavarnarlyfjum til inntöku samkvæmt INR-eftirliti
Glítazón	Fylgist með HDL-kólesteróli og stöðvið aðra hvora meðferðina (með glítazóni eða Cholib) ef HDL-kólesteról er of lágt

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Cholib

Þar sem ekki má nota simvastatín á meðgöngu (sjá hér á eftir), má ekki nota Cholib meðan á meðgöngu stendur (sjá kafla 4.3).

Fenófíbrat

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun fenófíbrats á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á fósturvísa við skammta sem höfðu eiturvekanir á móður (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Fenófíbrat skal því aðeins notað á meðgöngu eftir ítarlegt mat á ávinningi/áhættu.

Simvastatín

Ekki má nota Simvastatín á meðgöngu. Öryggi þess hjá þunguðum konum hefur ekki verið staðfest. Meðferð með simvastatíni hjá móður kann að draga úr gildum mevalónats hjá fóstri sem er undanfari myndunar kólesteróls. Því ættu þungaðar konur, konur sem reyna að verða þungaðar eða grunar að þær séu þungaðar ekki að nota simvastatín. Fresta skal meðferð með simvastatíni meðan á meðgöngu stendur eða þar til staðfest er að konan sé ekki þunguð.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort fenófíbrat, simvastatín og/eða umbrotsefni þeirra skiljist út í brjóstamjólk. Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota Cholib (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Hjá dýrum hafa komið fram áhrif á frjósemi sem gengu til baka (sjá kafla 5.3). Engin klínísk gögn liggja fyrir um frjósemi í tengslum við notkun á Cholib.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Fenófíbrat hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Mjög sjaldan hefur verið greint frá tilvikum um sundl í tengslum við simvastatín eftir markaðssetningu. Hafa ætti þessa aukaverkun í huga við akstur og notkun véla meðan á meðferð með Cholib stendur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá við meðferð með Cholib eru hækkun á kreatíníni í blóði, sýking í efri hluta öndunarvegna, fjölgun blóðflagna, maga- og garnabólga og hækkuð gildi alanínaminótransferasa.

Tafla yfir aukaverkanir

Í fjórum, tvíblindum, klínískum rannsóknum sem stóðu í 24 vikur fengu 1.237 sjúklingar samhliða meðferð með fenófíbrati og simvastatíni. Í heildargreiningu á þessum fjórum rannsóknum voru hlutföllin fyrir stöðvun meðferða vegna aukaverkana sem komu fram, 5,0% (51 þátttakendur af 1012) eftir 12 vikur í meðferð með fenófíbrati og simvastatíni 145 mg/20 mg á dag og 1,8% (4 þátttakendur af 225) eftir 12 vikur í meðferð með fenófíbrati og simvastatíni 145 mg/40 mg á dag.

Aukaverkanir sem komu fram við meðferð og tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu samhliða meðferð með fenófíbrati og simvastatíni eru birtar hér á eftir samkvæmt flokkun eftir líffærum og tíðni.

Aukaverkanir af Cholib eru í samræmi við það sem vitað er um virku innihaldsefnin tvö: Fenófíbrat og simvastatín.

Tíðni aukaverkana er flokkuð með eftirfarandi hætti: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Aukaverkanir sem komu fram við samhliða gjöf á fenófíbrati og simvastatíni (Cholib)

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri hluta öndunarvegna, maga- og garnabólga	algengar
Blóð og eitlar	Fjölgun blóðflagna	algengar
Lifur og gall	Hækkun gildi alanínámínótransferasa	algengar
Húð og undirhúð	Húðbólga og exem	sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður	Hækkun á kreatíníni í blóði (sjá kafla 4.3 og 4.4)	mjög algengar

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hækkun á kreatíníni í blóði: Hjá 10% sjúklinga hækkaði kreatínín í blóði meira en 30 $\mu\text{mol/l}$ frá upphafsgildi með samhliða gjöf á fenófíbrati og simvastatíni á móti 4,4% með einlyfja meðferð með statíni. Hjá 0,3% sjúklinga sem fengu samhliða gjöf var um að ræða klínískt marktæka hækkun á kreatíníni að gildum sem voru $\geq 200 \mu\text{mol/l}$.

Viðbótarupplýsingar um hvort virka efnið fyrir sig í lyfjasamsetningunni

Aðrar aukaverkanir sem tengjast notkun lyfja sem innihalda simvastatín eða fenófíbrat er komu fram í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu og geta hugsanlega komið fram með Cholib eru skráðar hér á eftir. Tíðniflokkar eru byggðir á fyrirliggjandi upplýsingum um simvastatín og fenófíbrat sem finna má í samantekt á eiginleikum lyfjanna og eru tiltækar hjá Evrópusambandinu.

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir (fenófíbrat)	Aukaverkanir (simvastatín)	Tíðni
Blóð og eitlar	Lækkun blóðrauða		mjög sjaldgæfar
		Blóðleysi	mjög sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	Ofnæmi		mjög sjaldgæfar
		Bráðafnæmi	koma örsjaldan fyrir
Efnaskipti og næring		Sykursýki****	tíðni ekki þekkt
Geðræn vandamál		Svefnleysi	koma örsjaldan fyrir
		Svefntruflanir, þ.m.t. martraðir, þunglyndi	tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Höfuðverkur		sjaldgæfar
		Náladofi, sundl, úttaugakvillar	mjög sjaldgæfar
		Minnisskerðing/minnistap	mjög sjaldgæfar
		Vöðvaslensfár	tíðni ekki þekkt

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir (fenófíbrat)	Aukaverkanir (simvastatín)	Tíðni
Augu		Þokusýn, sjónskerðing	mjög sjaldgæfar
		Augneinkenni vöðvaslensfárs	tíðni ekki þekkt
Æðar	Segarek (lungnasegarek, segamyndun í djúþbláæðum)*		sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti		Millivefslungnasjúkdómur	tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	Einkenni frá meltingarfærum (kviðverkir, ógleði, uppköst, niðurgangur, vindgangur)		algengar
	Brisbólga*		sjaldgæfar
		Hægðatregða, meltingartruflun	mjög sjaldgæfar
Lifur og gall	Hækkun á gildum transamínasa		algengar
	Gallsteinar		sjaldgæfar
	Fylgikvillar gallsteina (t.d. gallblöðrubólga, gallrásabólga, gallkveisa o.fl.)		tíðni ekki þekkt
		Hækkun á gamma-glútamýltransferasa	mjög sjaldgæfar
		Lifrabólga/gula Lifrabilun	koma örsjaldan fyrir
Húð og undirhúð	Alvarleg viðbrögð í húð (t.d. regnbogaroðapöt, Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju o.s.frv.)		tíðni ekki þekkt
	Ofnæmi í húð (t.d. útbrot, kláði, ofsakláði)		sjaldgæfar
	Hárlos		mjög sjaldgæfar
	Ljósæmisviðbrögð		mjög sjaldgæfar
		Ofnæmisheilkenni ***	mjög sjaldgæfar
		Skæningslík lyfjaútpöt	koma örsjaldan fyrir
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðvakvillar (t.d. vöðvaverkir, vöðvabólga, vöðvakrampar og vöðvaslappleiki)		sjaldgæfar
	Rákvöðvalýsa með eða án nýrnabilunar (sjá kafla 4.4),		mjög sjaldgæfar
		Vöðvakvilli** Ónæmismiðlaður vöðvakvilli með drepri (sjá kafla 4.4)	mjög sjaldgæfar
		Sinakvilli	tíðni ekki þekkt
		Vöðvarof	koma örsjaldan fyrir

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir (fenófíbrat)	Aukaverkanir (simvastatín)	Tíðni
Æxlunarfæri og brjóst	Kynlífstruflun		sjaldgæfar
		Stinningarvandamál	tíðni ekki þekkt
		Kvenleg karlbrjóstastækkun	koma örsjaldan fyrir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þróttleysi	mjög sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður	Hækkun á gildi hómócysteins (sjá kafla 4.4)*****		mjög algengar
	Hækkun á þvagefni í blóði		mjög sjaldgæfar
		Hækkun alkalískra fosfatasa í blóði	mjög sjaldgæfar
		Hækkun á gildi kreatínfosfókínasa í blóði	mjög sjaldgæfar
		Aukning á glýkósýleruðum blóðrauða	tíðni ekki þekkt
		Aukning á blóðsykri	tíðni ekki þekkt

Lýsing á völdum aukaverkunum

Brisbólga

* Í FIELD-rannsókninni, sem var slembiröðuð samanburðarrannsókn með lyfleysu og framkvæmd var á 9795 sjúklingum með sykursýki af tegund 2, kom fram tölfræðilega marktæk aukning á tilvikum um brisbólgu hjá sjúklingum sem fengu fenófíbrat miðað við sjúklinga sem fengu lyfleysu (0,8% samanborið við 0,5%; $p=0,031$).

Segarek

* Í FIELD-rannsókninni var greint frá tölfræðilega marktækri aukningu á lungnasegareki (0,7% [32/4900 sjúklingum] hjá lyfleysuhópnum samanborið við 1,1% [53/4895 sjúklingum] hjá hópnum á fenófíbrati; $p=0,022$) og tölfræðilega ómarktækri aukningu á segamyndun í djúpbláæðum (með lyfleysu: 1,0% [48/4900 sjúklingum] samanborið við 1,4% með fenófíbrati [67/4895 sjúklingum]; $p=0,074$).

Vöðvakvilli

** Tilkynningar um vöðvakvilla í klínískri rannsókn voru algengar hjá sjúklingum í meðferð með simvastatíni 80 mg/dag miðað við sjúklinga sem fengu 20 mg/dag (annars vegar 1,0% og hins vegar 0,02%).

Ofnæmisheilkenni

*** Mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um það sem virðist vera ofnæmisheilkenni en til þeirra teljast nokkur af eftirfarandi einkennum: Ofnæmisbjúgur, heilkenni sem líkist rauðum úlfum, fjölvöðvagigt, húð- og vöðvaþroti, æðabólga, blóðflagnafæð, rauðkyrningager, hækkun á sökki rauðra blóðkorna (ESR), liðbólga og liðverkir, ofsakláði, ljósnæmi, hiti, roði, mæði og slappleiki.

Sykursýki

**** Sykursýki: Fylgjast skal með sjúklingum í áhættuhópi (fastandi blóðsykur 5,6 til 6,9 mmól/l, BMI > 30 kg/m², hækkuð þríglýseríð, háþrýstingur) bæði með klínískum og lífefnafræðilegum aðferðum samkvæmt innlendum leiðbeiningum.

Hækkun á gildi hómó cysteíns í blóði

***** Í FIELD-rannsókninni var meðalhækkunin á á gildi hómó cysteíns í blóði hjá sjúklingum í meðferð með fenófíbrati 6,5 $\mu\text{mol/l}$ og hún gekk til baka eftir að meðferð með fenófíbrati var hætt.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)

4.9 Ofskömmtnun

Cholib

Ekkert sértækt mótefni er þekkt. Leiki grunur um ofskömmtnun skal veita einkennameðferð og viðeigandi stuðningsmeðferð eftir þörfum.

Fenófíbrat

Aðeins hafa borist fáar tilkynningar um tilvik ofskömmtnunar með fenófíbrati. Í meirihluta tilvika var ekki tilkynnt um nein einkenni ofskömmtnunar. Fenófíbrat skilst ekki út með blóðskilun.

Simvastatín

Tilkynnt hefur verið um nokkur tilvik ofskömmtnunar með simvastatíni; hámarksskammturinn sem var tekinn var 3,6 g. Allir sjúklingarnir náðu sér án afleiðinga. Engin sérstök meðferð er þekkt við ofskömmtnun. Í því tilfelli skal veita einkenna- og stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til temprunar á blóðfitu, HMG-CoA redúktasahemlar í blöndum með öðrum lyfjum til temprunar blóðfitu, ATC-flokkur: C10BA04

Verkunarháttur

Fenófíbrat

Fenófíbrat er fibratsýruafleiða með blóðfitulækkandi verkun hjá mönnum í gegnum virkjun kjarnviðtaka (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) af tegundinni alpha (PPAR α).

Í gegnum virkjunina á PPAR α virkjar fenófíbrat framleiðslu á lípóprótínlipasa og dregur úr framleiðslu á apóprótíni CIII. Virkjun á PPAR α felur einnig í sér aukningu á myndun apóprótína AI og AII.

Simvastatín

Simvastatín, sem er óvirkur laktón, er vatnsrofið í lifrinni og verður að samsvarandi virkri beta-hýdroxýsýru sem hefur öfluga virkni til að hamla HMG-CoA redúktasa (3 hýdroxý - 3 metýlgítarýl CoA redúktasi). Þetta ensím hvetur til ummyndunar á HMG-CoA yfir í mevalónat sem er snemmbært og hraðatakmarkandi skref í nýmyndun kólesteróls.

Cholib:

Cholib inniheldur fenófíbrat og simvastatín sem hafa mismunandi verkunarhætti eins og lýst er hér að framan.

Lyfhrif

Fenófíbrat

Rannsóknir með fenófíbrati á lípóprótínþáttum sýna fram á lækkun á gildum LDL- og VLDL-kólesteróls. Gildi HDL-kólesteróls hækka oft. Gildi LDL- og VLDL þríglýseríða lækka. Heildaráhrifin eru lækkun á hlutföllum lípóprótína með lágan og mjög lágan eðlismassa miðað við lípóprótín með háan eðlismassa.

Fenófíbrat hefur einnig þvagsýrulosandi áhrif sem leiða til lækkunar á þvagsýrugildum um sem nemur u.þ.b. 25%.

Simvastatín

Sýnt hefur verið fram á að simvastatín dragi bæði úr þéttni á venjulegu og hækkuðu LDL-kólesteróli. LDL er myndað úr prótíni með mjög lágan eðlismassa (VLDL) og sundrast aðallega vegna mikillar sækni LDL-viðtaka. Verkunarmáti simvastatíns sem sér um að lækka LDL-gildi getur bæði falið í sér minnkun á þéttni VLDL-kólesteróls og örvun á LDL-viðtakanum sem leiðir til skerðingar á framleiðslu og aukinnar sundrunar á LDL-kólesteróli. Apólípóprótín B lækkar einnig verulega meðan á meðferð með simvastatín stendur. Enn fremur eykur simvastatín HDL-kólesteról hóflega og lækkar þríglýseríð í plasma. Afleiðing þessara breytinga er lækkun á hlutföllum heildarkólesteróls miðað við HDL-kólesteról og LDL-kólesteróls miðað við HDL-kólesteról.

Cholib

Viðkomandi áhrif af fenófíbrati og simvastatíni eru samverkandi.

Verkun og öryggi

Cholib

Fjórar klínískar meginrannsóknir hafa verið framkvæmdar samkvæmt klínískri rannsóknaráætlun. Í heildina voru þetta 7.583 þátttakendur með blandaða blóðfitutruflun sem fengu statín á 6-vikna prófunartímabili. Af þeim var 2.474 þátttakendum slembiraðað í 24-vikna meðferð þar sem 1.237 þátttakendur fengu samhliða gjöf á fenófíbrati og simvastatíni og 1.230 þátttakendur fengu einlyfja meðferð með statíni en allar gjafir fóru fram á kvöldin.

Tegund statíns og skammtar sem gefnir voru:

Rannsókn	Statín 6-vikna prófunartímabil	Vika 0 til vika 12		Vika 12 til vika 24	
		Einlyfja meðferð með statíni	Samsett meðferð með fenófíbrati/simvastatíni	Einlyfja meðferð með statíni	Samsett meðferð með fenófíbrati/ simvastatíni
0501	simvastatín 20 mg	simvastatín 40 mg	simvastatín 20 mg	simvastatín 40 mg	simvastatín 40 mg
0502	simvastatín 40 mg	simvastatín 40 mg	simvastatín 40 mg	simvastatín 40 mg	simvastatín 40 mg
0503	atorvastatín 10 mg	atorvastatín 10 mg	simvastatín 20 mg	atorvastatín 20 mg	simvastatín 40 mg
0504	pravastatín 40 mg	pravastatín 40 mg	simvastatín 20 mg	pravastatín 40 mg	simvastatín 40 mg

Cholib 145/40

Rannsókn 0502 var metin sem föst skammtastærð af fenófíbrat-simvastatín samsetningu og statín samanburðarlyfi á tvíblindra 24-vikna tímabilinu. Megin skilmerki verkunar var yfirburðir samsetningar fenófíbrats 145 og simvastatíns 40 mg samanborið við áhrif simvastatíns 40 mg á lækkun þríglýseríðs og LDL-kólesteróls sem og hækkun HDL-kólesteróls eftir 12. viku.

Í 12. og 24. viku sáust yfirburðir samsetningarinnar á fenófíbrati 145 mg og simvastatíni 40 mg (F145/S40) samanborið við áhrif simvastatíns 40 mg (S40) á þríglýseríðlækkun og hækkun HDL-kólesteróls.

Samsetningin F145/S40 sýndi aðeins yfirburði yfir S40 í lækkun LDL-kólesteróls í 24. viku, frá því að vera 1,2% ómarktæk viðbótarlækkun á LDL-kólesteróli í 12. viku, yfir í tölfræðilega marktæka lækkun um 7,2% í 24. viku.

Hlutfallsleg breyting á gildum þríglýseríða (TG), LDL-kólesteróls og HDL-kólesteróls frá upphafsgildum til 12. og 24. viku Heildargreining á sýnum þátttakenda				
Breyta fyrir lípíð (mmól/l)	Fenó. 145+simva. 40 (N=221)	Simva. 40 (N=219)	Samanburður meðferða*	P-gildi
Eftir 12 vikur	% breyting meðaltal (staðalfrávik (SD))			
TG	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
LDL-kólesteról	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
HDL-kólesteról	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
Eftir 24 vikur	% breyting meðaltal (staðalfrávik (SD))			
TG	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
LDL-kólesteról	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
HDL-kólesteról	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

*Samanburður meðferða felst í mismuninum á milli meðatals minnstu kvaðrata (LS) fyrir fenó. 145 + simva. 40 og simva. 40, sem og fyrir samsvarandi 95% CI.

Í töflunni hér fyrir neðan koma fram niðurstöður úr 24.viku um þær líffræðilegu breytur sem skoðaðar voru.

F145/S40 sýndi tölfræðilega marktæka yfirburði í öllum breytum nema í aukningu á ApoA1.

ANCOVA (samdreifigreining) á hlutfallslegum breytingum á gildum TC, öðru kólesteróli en HDL-kólesteróli, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI og fíbrínógeni frá upphafsgildi til 24. viku – Heildargreining á sýnum þátttakenda					
Breyta	Meðferðarhópur	N	Meðaltal (staðalfrávik)	Samanburður meðferða*	P-gildi
TC (mmól/l)	Fenó. 145 + Simva. 40 Simva. 40	213 203	-4,95 (18,59) 1,69 (20,45)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
Annað kólesteról en HDL-kólesteról (mmól/l)	Fenó. 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)	Fenó. 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)	Fenó. 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	Fenó. 145 + Simva. 40 Simva. 40	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
Fíbrínógen* (g/l)	Fenó. 145 + Simva. 40 Simva. 40	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

*Samanburður meðferða felst í mismuninum á milli meðatals minnstu kvaðrata (LS) fyrir fenó. 145 + simva. 40 og simva. 40, sem og fyrir samsvarandi 95% CI.

*LS (meðaltal minnstu kvaðrata) staðalfrávik (SD)

Cholib 145/20

Rannsókn 0501 lagði mat á 2 mismunandi skammta af fenófibrat-simvastatín samsetningu samanborið við simvastatín 40 mg á 24-vikna, tvíblindu tímabili. Meginskilmerki verkunar voru yfirburðir samsetningarinnar fenófibrats 145 og simvastatíns 20 mg samanborið við áhrif simvastatíns 40 mg á lækkun þríglyseríða og hækkun HDL-kólesteróls og jafngildi hvað varðar lækkun LDL-kólesteróls í 12. viku.

Hlutfallsleg meðaltalsbreyting frá upphafsgildum til 12. viku Heildargreining á sýnum þátttakenda				
Breyta	Fenó. 145+simva. 20 (N=493) Meðaltal (staðalfrávik)	Simva. 40 (N=505) Meðaltal (staðalfrávik)	Samanburður meðferða*	P-gildi
TG (mmól/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
LDL-kólesteról (mmól/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	NA
HDL-kólesteról (mmól/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
TC (mmól/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Annað kólesteról en HDL-kólesteról (mmól/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
Fíbrínógen (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

*Samanburður meðferða: mismunur á milli meðaltals minnstu kvaðrata (LS) fyrir fenó.

145 + simva. 20 og simva. 40, sem og fyrir 95% tengt öryggisbil

Eftir fyrstu 12 meðferðarvikurnar sáust yfirburðir samsetningarinnar á 145 mg af fenófibráti og 20 mg af simvastatíni samanborið við 40 mg skammta af simvastatíni hvað varðar þríglyseríðlækkun og hækkun HDL-kólesteróls, en hins vegar náðist viðmiðunin fyrir jafngildi í LDL-kólesteróli ekki. Samsetningin á fenófibráti 145 mg og simvastatíni 20 mg sýndi fram á tölfræðilega marktæka yfirburði í aukningu á apoA1 og lækkun á fíbrínógeni samanborið við simvastatín 40 mg.

Stuðningsrannsókn

Rannsóknin á blóðfitu samkvæmt (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ACCORD) var slembiröðuð samanburðarrannsókn með lyfleysu á 5.518 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem fengu meðferð með fenófibráti til viðbótar við simvastatín. Samhliða meðferð með fenófibráti og simvastatíni sýndi ekki fram á marktækan mun samanborið við einlyfja meðferð með simvastatíni á samsetta meginendapunktana hjartadrep án dauðsfalls, heilablóðfall án dauðsfalls, og dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma (áhættuhlutfall [HR] 0,92; 95% CI 0,79-1,08, p=0,32; heildarlækkun áhættu: 0,74%). Í fyrirfram skilgreinda undirhópnum með sjúklingum með blóðfitutruflanir, skilgreindir sem þeir sem tilheyrðu lægsta þriðjungi HDL-kólesteróls (≤ 34 mg/dl eða 0,88 mmól/l) og hæsta þriðjungi TG (≥ 204 mg/dl or 2,3 mmól/l) í upphafi, var sýnt fram á hlutfallslega lækkun, með samhliða meðferð með fenófibráti og simvastatíni, sem nam 31% samanborið við einlyfja meðferð með simvastatíni á samsetta meginpunktana (áhættuhlutfall [HR] 0,69; 95% CI 0,49-0,97, p=0,03; heildarlækkun áhættu: 4,95%). Önnur greining á fyrirfram skilgreindum undirhópi sýndi fram á tölfræðilega marktæka milliverkun hjá kynjum í meðferðinni (p=0,01), sem benti til hugsanlegs ávinnings af samsettri meðferð hjá karlmönnum (p=0,037) en hugsanlegrar hærrí áhættu hvað varðar fyrstu niðurstöðu hjá konum eftir samsetta meðferð, samanborið við einlyfja meðferð með simvastatíni (p=0,069). Þetta kom ekki fram í fyrirnefndum undirhópi sjúklinga með blóðfitutruflanir en þar komu heldur ekki fram neinar skýrar vísbendingar um ávinning af samhliða meðferð með fenófibráti og simvastatíni hjá konum með blóðfitutruflanir og ekki var hægt að útiloka hugsanleg skaðleg áhrif í þeim undirhópi.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Cholib hjá öllum undirhópum barna við blandaðri blóðfituhækkun (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Hlutföll margfeldismeðaltala (geometric mean ratios) og 90% CI fyrir samanburðinn á AUC, AUC(0-t) og C_{max} fyrir fenófibratsýru, simvastatín og simvastatínsýru í samsettum fastaskammti af Cholib 145 mg/40 mg töflu og í samhliða gjöf á aðgreindum töflum af 145 mg fenófibrat og 40 mg simvastatíni, eins og notaðar voru í klínísku rannsóknunum, voru öll innan 80-125% jafngildisbilsins.

Frásog

Hámarksþéttni fenófibrats í plasma (C_{max}) næst innan 2 til 4 klst. eftir inntöku. Þéttni í plasma helst stöðug við áframhaldandi meðferð hvers einstaklings.

Fenófibrat er óleysanlegt í vatni og það verður að taka inn með mat til að auðvelda frásog. Frásogseiginleikar þess eru bættir með því að nota míkromalað fenófibrat og NanoCrystal[®] tækni við samsetninguna á fenófibrat 145 mg töflu.

Andstætt fyrri samsetningum með fenófibrat er hámarksþéttinn í plasma og heildarútsetning blöndunnar, óháð fæðuneyslu.

Rannsókn á áhrifum fæðu, sem fólst í gjöf á þessari samsetningu á fenófibrat 145 mg töflum og gefin var heilbrigðum karl- og kvenkyns þátttakendum á fastandi maga og með mjög fituríkri máltíð, benti til þess að útsetning (AUC og C_{max}) fyrir fenófibratsýru sé óháð fæðu. Þar af leiðandi má taka inn fenófibrat í Cholib, án tillits til máltíða.

Rannsóknir á lyfjahvörfum eftir gjöf á stökum skammti og áframhaldandi meðferð hafa sýnt að lyfið safnast ekki upp.

Simvastatín er óvirkur laktón sem verður auðveldlega fyrir vatnsrofi in vivo og verður að samsvarandi beta-hýdroxýsýru sem er öflugur hemill HMG-CoA redúktasa. Vatnsrof fer að mestu leyti fram í lifrinni; vatnsrof í plasma manna gerist afar hægt.

Simvastatín frásogast vel og útdráttur þess er verulegur í fyrstu umferð um lifur. Útdráttur í lifur er háður blóðflæðinu um lifur. Lifrin er meginstaðurinn fyrir starfsemi virka formsins. Aðgengi beta-hýdroxýsýrunnar að blóðrásinni eftir inntöku á simvastatíni reyndist vera minna en 5% af skammtinum. Hámarksþéttni virkra hemla í plasma næst u.þ.b. 1 - 2 klst. eftir gjöf á simvastatíni. Samhliða fæðuneysla hefur ekki áhrif á frásogið.

Lyfjahvörf með stökum og endurteknum skömmtum af simvastatíni sýndu að engin uppsöfnun lyfsins átti sér stað eftir endurtekna skammta.

Dreifing

Fenófibratsýra er í miklum mæli bundin albúmíni í plasma (meira en 99%). Prótínbinding simvastatíns og virka umbrotsefnis þess er > 95%.

Umbrot og brotthvarf

Eftir inntöku er fenófibrat fljótt vatnsrofið af esterösum og verður að virka umbrotsefninu fenófibratsýru. Ekkert óbreytt fenófibrat finnst í plasma. Fenófibrat er ekki hvarfefni fyrir CYP 3A4. Engin umbrot með lifrarfrýmisögnum eiga sér stað.

Lyfið skilst út að mestu í þvagi. Nánast allt lyfið skilst út innan 6 daga. Fenófibrat skilst aðallega út sem fenófibratsýra og fenófibratsýruglúkúróníð. Hjá öldruðum sjúklingum er greinanleg heildarúthreinsun fenófibratsýru í plasma ekki öðruvísi.

Rannsóknir á lyfjahvörfum eftir gjöf á stökum skammti og áframhaldandi meðferð hafa sýnt að lyfið safnast ekki upp. Fenófíbratsýra skilst ekki út með blóðskilun.

Meðalhelmingunartími í plasma: Helmingunartími brotthvarfs fyrir fenófíbratsýru í plasma er u.þ.b. 20 klst.

Simvastatín er hvarfefni fyrir CYP 3A4 og útflæðisferjuna BCRP. Simvastatín er tekið upp með virkum hætti í lifrabækjufrumurnar af OATP1B1-flutningsprótíninu. Helstu umbrotsefni simvastatíns í plasma manna eru beta-hýdroxýsýran og fjögur virk umbrotsefni til viðbótar. Eftir inntöku manns á skammti af geislavirku simvastatíni skildist 13% af geislavirkninni út í þvagi og 60% í saur innan 96 klst. Magnið sem náðist úr saur stendur fyrir jafngildi frásogaðs lyfs sem skilst út í galli og líka lyf sem ekki frásogast. Í kjölfar inndælingar í bláæð með umbrotsefninu beta-hýdroxýsýru var helmingunartími þess að meðaltali 1,9 klst. Aðeins 0,3% að meðaltali af skammtinum sem gefinn var í bláæð skildist út í þvagi sem hemlar.

Gerðar hafa verið tvær minni rannsóknir (n=12) og í kjölfarið ein stærri rannsókn (n=85) hjá heilbrigðum einstaklingum til að meta áhrif endurtekinnar gjafar fenófíbrats á lyfjahvörf við stakan skammt eða endurtekna skammta af simvastatíni.

Í einni rannsókn minnkaði AUC fyrir simvastatínsýru, sem er öflugt virkt umbrotsefni simvastatíns, um 42% (90% CI 24%-56%) þegar stakur 40 mg skammtur af simvastatíni var gefinn samhliða endurtekinni gjöf á fenófíbrati 160 mg. Í hinn rannsókninni [Bergman et al, 2004] leiddi endurtekin samhliða gjöf á bæði simvastatíni 80 mg og fenófíbrati 160 mg til 36% (90% CI 30%-42%) minnkunar á AUC fyrir simvastatínsýru. Í stærri rannsókninni kom fram 21% (90% CI 14%-27%) minnkun á AUC fyrir simvastatínsýru eftir endurtekna samhliða gjöf á 40 mg af simvastatíni og 145 mg af fenófíbrati að kvöldi. Þessi munur var ekki marktækur miðað við 29% (90% CI 22%-35%) minnkunina á AUC fyrir simvastatínsýru sem kom fram þegar samhliða gjöf fór fram með 12 tíma millibili: simvastatín 40 mg að kvöldi og fenófíbrat 145 mg að morgni.

Ekki var rannsakað hvort fenófíbrat hafði áhrif á önnur virk umbrotsefni simvastatíns.

Ekki er vitað nákvæmlega hvernig milliverkunin verður. Í fyrirbyggjandi klínískum gögnum voru áhrifin til lækkunar á LDL-kólesteróli ekki talin marktækt frábrugðin því sem gerist þegar LDL-kólesteróli er stjórnað með simvastatíni eingöngu við upphaf meðferðar.

Endurtekin gjöf simvastatíns 40 eða 80 mg, stærsti skráði skammtur, hafði ekki áhrif á plasmabéttni fenófíbratsýru við jafnvægi.

Sérstakir sjúklingahópar

Berar SLCO1B1 c.521T>C-genasamsætunnar hafa minni OATP1B1-virkni. Meðalútsetning (AUC) fyrir helsta virka umbrotsefninu simvastatínsýru er 120% hjá þeim sem bera arfblandna C-samsætu (CT) og 221% hjá arfhreinum berum (CC), samanborið við þá sjúklinga sem hafa algengustu arfgerðina (TT). Tíðni C-samsætunnar er 18% í evrópska þýðinu. Hjá sjúklingum með SLCO1B1-fjölbreytni er hætt á aukinni útsetningu fyrir simvastatíni sem kann að leiða til meiri hættu á rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ekki hafa verið gerðar neinar forklínískar rannsóknir á Cholib í samsettum fastaskammti.

Fenófíbrat

Rannsóknir á bráðum eiturverkunum hafa ekki gefið neinar upplýsingar sem skipta máli um sértækar eiturverkanir fenófíbrats.

Í þriggja mánaða rannsókn á rottum, sem ekki var klínísk, með fenófíbratsýru, virku umbrotsefni fenófíbrats, komu fram eiturverkanir á beinagrindarvöðva (einkum þá sem voru auðugir af vöðvatrefjum af tegund I með hæga oxun) og hrörnun hjarta, blóðleysi og þyngdartap við útsetningu

sem var ≥ 50 -föld sú útsetning sem verður hjá mönnum hvað varðar eiturvekanir á beinagrind og > 15 -föld útsetning sem verður hjá mönnum hvað varðar eiturvekanir á hjartavöðva.

Vart varð við sár og fleiður sem gengu til baka, í meltingarvegi hunda sem fengu þriggja mánaða meðferð með útsetningu sem var u.þ.b. 7-föld miðað við klínísku útsetningu (AUC).

Rannsóknir á stökkbreytandi áhrifum fenófíbrats hafa reynst neikvæðar.

Fundist hafa lifraræxli í rannsóknnum á krabbameinsvaldandi eiginleikum hjá rottum og músum sem rekja má til fjölgunar á oxunarögnum. Þessar breytingar eru sértækar fyrir nagdýr og hafa ekki komið fram hjá öðrum tegundum við sambærilegar skammtastærðir. Þetta hefur enga þýðingu fyrir notkun til meðferðar hjá mönnum.

Rannsóknir á músum, rottum og kanínum sýndu ekki fram á nein vanskapandi áhrif. Eiturvekanir á fósturvísa komu fram við skammta sem höfðu eiturvekanir á móður. Við háa skammta varð vart við lengingu meðgönguútmans og vandkvæði við got.

Í rannsóknnum á eiturvekunum á æxlun, sem gerðar voru með fenófíbrati og voru ekki klínískar, komu ekki fram nein áhrif á frjósemi. Þó varð vart við minnkun á magni sæðisfrumna sem gekk til baka, frymisbólumyndun í eistum og vanþroska í eggjastokkum í rannsókn á eiturvekunum eftir endurtekna skammta með fenófíbratsýru hjá ungum hundum.

Simvastatín

Á grundvelli hefðbundinna dýrarannsókna sem varða lyfhrif, eiturvekanir eftir endurtekna skammta, eiturvekanir á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrif eru engar aðrar áhættur til staðar fyrir sjúklinginn en þær sem búast má við af völdum lyfjafræðilegs verkunarhátta. Við hámarks þolanlega skammta hjá bæði rottum og kanínum olli simvastatín engum vansköpunum hjá fósturum, hafði engin áhrif á frjósemi, æxlun eða þroska nýgotinna unga.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Bútýlhýdroxýanisól (E320)
Laktósaeinhýdrat
Natríumlaurýlsúlfat
Sterkja, forhleypt (maís)
Natríumdókúsat
Súkrósi
Sítrónusýru-mónóhýdrat (E330)
Hýprómellósi (E464)
Krospóvídon (E1202)
Magnesíumsterat (E572)
Kísilrunninn, örkristallaður sellulósi (úr sellulósa, örkristöllum og kísil, vatnsfrí kvoða)
Askorbínsýra (E300)

Filmuhúð:

Pólý (vínýlalkóhól), vatnsrofið að hluta (E1203)
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm (E553b)
Lesítín (úr sojabaunum (E322))
Xantangúmmí (E415)
Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/Ál þynnur

Pakkningastærðir: 10, 30 og 90 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/866/003-004

EU/1/13/866/006

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. ágúst 2013.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. maí 2018.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis. Eftir það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Cholib 145 mg/20 mg filmuhúðaðar töflur
fenófíbrat/simvastatín

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 145 mg af fenófíbrati og 20 mg af simvastatíni

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur: laktósa, súkrósa, lesitín (úr sojabaunum (E322)), sólsetursgulan FCF (E110).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/866/001 10 filmuhúðaðar töflur
EU/1/13/866/002 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/13/866/005 90 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Cholib 145 mg/20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

<PC: {númer} [product code]
SN: {númer} [serial number]
NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]>

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Cholib 145 mg/20 mg töflur
fenófíbrat/simvastatín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Viartis

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Cholib 145 mg/40 mg filmuhúðaðar töflur
fenófíbrat/simvastatín

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 145 mg af fenófíbrati og 40 mg af simvastatíni

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur: laktósa, súkrósa, lesitín (úr sojabaunum (E322)).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/866/003 10 filmuhúðaðar töflur
EU/1/13/866/004 30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/13/866/006 90 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Cholib 145 mg/40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

<PC: {númer} [product code]
SN: {númer} [serial number]
NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]>

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Cholib 145 mg/40 mg töflur
fenófíbrat/simvastatín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Viartis

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Cholib 145 mg/20 mg filmuhúðaðar töflur

fenófíbrat/simvastatín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Cholib og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Cholib
3. Hvernig nota á Cholib
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Cholib
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Cholib og við hverju það er notað

Cholib inniheldur tvö mismunandi virk efni: fenófíbrat (tilheyrir flokki sem kallast „fíbröt“) og simvastatín (tilheyrir flokki sem kallast „statín“). Bæði eru notuð til að lækka gildi heildarkólesteróls, á „slæmu“ kólesteróli (LDL-kólesteróli) og fituefnum í blóði sem kallast þríglýseríð. Auk þess hafa þau bæði þann eiginleika að hækka gildi á „góðu“ kólesteróli (HDL-kólesteróli).

Hvað ætti ég að vita um kólesteról og þríglýseríð?

Kólesteról er ein af mörgum tegundum fitu sem er að finna í blóðinu. Heildarkólesteról er að mestu leyti byggt upp af LDL- og HDL-kólesteróli.

LDL-kólesteról er oft nefnt „slæmt“ kólesteról þar sem það getur safnast upp í veggjum slagæða og myndað fituútfellingu. Með tímanum getur þessi uppsafnaða fituútfelling stíflað slagæðarnar.

HDL-kólesteról er oft nefnt „gott“ kólesteról þar sem það hjálpar til við að hindra „slæma“ kólesterólið í að safnast fyrir í slagæðunum og þar sem það veitir vörn gegn hjartasjúkdómum. Þríglýseríð eru önnur fita í blóðinu. Þau geta aukið hættu á að þú fái hjartakvilla.

Hjá flestu fólki eru engin merki um vandamál í tengslum við kólesteról eða þríglýseríð til að byrja með. Læknirinn getur mælt lípíðin hjá þér með einfaldri blóðprufu. Farðu reglulega til lækisins til þess að fylgjast með gildum lípíða.

Cholib er notað hjá fullorðnum með mikla áhættuþætti fyrir vandamál á borð við hjartaáföll og heilablóðfall, sem hafa há gildi fyrir tvær tegundir fitu í blóði (þríglýseríð og LDL-kólesteról). Lyfið er gefið til þess að lækka þríglýseríð og auka góða kólesterólið (HDL-kólesteról) hjá sjúklingum þar sem þegar er búið að ná stjórn á slæma kólesterólinu (LDL-kólesteróli), með simvastatíni eingöngu í 20 mg skömmtum.

Halda skal áfram á mataræði með litlu fituinnihaldi eða gera aðrar ráðstafanir (t.d. stunda líkamsþjálfun, megrun) meðan á meðferð með Cholib stendur.

2. Áður en byrjað er að nota Cholib

Ekki má nota Cholib:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir fenófibráti eða simvastatíni eða einhverju öðru innihaldsefni Cholib (talin upp í kafla 6)
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir jarðhnetum, jarðhnetuolíu, sojalesitíni eða skyldum efnum
- ef um er að ræða fyrri ofnæmisviðbrögð eða húðskemmdir af völdum sólar eða geislunar af útfjólubláu ljósi meðan önnur lyf eru tekin (þessi lyf innihalda önnur fibröt og bólgueyðandi lyf sem kallast „ketóprófen“)
- ef um er að ræða lifrar- eða gallblöðrusjúkdóma
- ef um er að ræða brisbólgu (bólga í brisi sem veldur verk í kviðarholi) sem ekki stafar af háum gildum fitu í blóði
- ef um er að ræða miðlungs alvarlegan eða alvarlegan nýrnasjúkdóm
- ef um er að ræða sögu um vöðvavandamál meðan á meðferð til að lækka gildi fitu í blóði stendur, annað hvort með öðru hvoru af virku efnum í þessu lyfi, eða með öðrum statínum (s.s. atorvastatíni, pravastatíni eða rosuvastatíni) eða fibrötum (s.s. bezafibrati eða gemfibrózíli)
- ef um er að ræða notkun á eftirfarandi lyfjum:
 - o danazóli (manngerðu hormóni sem notað er til að meðhöndla legslímuvillu)
 - o cíklósporíni (lyf sem algengt er að nota hjá líffæraþegum)
 - o ítrakónazóli, ketókónazóli, flúkónazóli eða posakónazóli (lyf gegn sveppasýkingum)
 - o HIV-próteasahemlum s.s. indínavír, nelfínavír, rítónavír og saquínavír (lyf notuð við HIV-sýkingu og alnæmi)
 - o kóbísístat (lyf notað við HIV-sýkingu)
 - o glecaprevíri eða píbrentasvíri (notuð til að meðhöndla sýkingu af völdum lifrabólgu C veiru)
 - o erýtrómýsíní, klarítrómýsíní eða telítrómýsíní (lyf við bakteríusýkingum)
 - o nefazódóni (lyf gegn þunglyndi)
- ef um er að ræða meðferð sem stendur yfir og mun halda áfram með:
 - o fibrati (t.d. gemfibrózíl)
 - o statíni (lyf sem lækka gildi fitu í blóði, t.d. simvastatín, atorvastatín)
- ef um er að ræða sjúkling undir 18 ára aldri
- ef um er að ræða þungaðan sjúkling eða með barn á brjósti

Ekki má taka Cholib ef eitthvað af ofangreindu á við. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Varnaðarorð og varúðarreglur:

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Cholib er notað:

- ef um er að ræða vanvirkni skjaldkirtils (skjaldvakabrestur)
- ef skurðaðgerð liggur fyrir. Hugsanlega þarf að hætta inntöku á Cholib í stuttan tíma.
- ef sjúklingur neytir áfengis í miklu magni (meira en 21 einingar (210 ml) af hreinum vínanda á viku)
- ef um er að ræða brjóstverk og mæði. Það kunna að vera merki um blóðtappa í lunga (lungnasegarek)
- ef um er að ræða alvarlegan lungnasjúkdóm
- ef um er að ræða nýrnasjúkdóm
- ef sjúklingur eða náinn aðstandandi hans glímir við ættgengt vandamál í vöðvum

- ef sjúklingur tekur eða hefur, á síðustu 7 dögum, tekið inn lyf sem kallast fúsidínsýra (lyf við bakteríusýkingum)
- ef sjúklingur tekur veirulyf gegn lifrabólgu C, á borð við elbasvír eða grazóprevír (til að meðhöndla sýkingu af völdum lifrabólgu C veiru)
- ef þú ert eða hefur verið með vöðvaslensfár (sjúkdóm með útbreiddum vöðvaslappleika þ.m.t. í sumum tilvikum í öndunarvöðvum) eða augneinkenni vöðvaslensfárs (sjúkdóm sem veldur slappleika í augnvöðvum) þar sem statín geta í sumum tilvikum gert ástandið verra eða valdið því að vöðvaslensfár kemur fram (sjá kafla 4).

Ef eitthvað af ofangreindu á við skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Cholib er notað. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Segið læknum eða lyfjafræðingi einnig frá því ef fram kemur þrálátur vöðvaslappleiki. Vera má að gera þurfi viðbótarrannsóknir og nota önnur lyf til að greina og meðhöndla þetta ástand.

Læknirinn ætti að taka blóðprufu áður en byrjað er að taka Cholib. Hún er tekin til að sjá hversu vel lifrin starfar.

Hugsanlega mun læknirinn einnig vilja taka blóðprufur síðar til að sjá hversu vel lifrin starfar eftir að meðferð með Cholib hefst.

Meðan á meðferð með lyfinu stendur mun læknirinn fylgjast vel með hvort sjúklingurinn hafi sykursýki eða sé í hættu á að fá hana. Líklegir áhættuþættir fyrir sykursýki eru hátt blóðsykursmagn og há gildi fitu í blóði ásamt yfirþyngd og háum blóðþrýstingi.

Áður en meðferð byrjar og eftir að hún er hafin kann læknirinn að taka blóðprufur til að meta ástand vöðva.

Börn og unglingar

Cholib skal ekki gefa börnum og unglingum (yngri en 18 ára).

Notkun annarra lyfja samhliða Cholib

Afar mikilvægt er að láta læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um þau lyf sem fengin eru án lyfseðils og jurtalyf.

Látið læknum eða lyfjafræðing vita ef notuð eru einhver af eftirfarandi lyfjum:

- o danazól (mannkert hormón sem notað er til að meðhöndla legslímuvillu)
- o cíklósporín (lyf sem algengt er að nota hjá líffæraþegum)
- o ítrakónazól, ketókónazól, flúkónazól eða posakónazól (lyf gegn sveppasýkingum)
- o HIV- próteasahemlar s.s. indínavír, nelfínavír, rítónavír og saquínavír (lyf notuð við HIV-sýkingu og alnæmi)
- o kóbísístat (lyf notað við HIV-sýkingu)
- o glecaprevír eða píbrentasvír (notuð til að meðhöndla sýkingu af völdum lifrabólgu C veiru)
- o erýtrómýsín, klarítrómýsín eða telítrómýsín (lyf við bakteríusýkingum)
- o nefazódón (lyf gegn þunglyndi)
- o fíbrat (t.d. fenófíbrat, gemfíbrózíl)
- o statín (t.d. simvastatín, atorvastatín)
- o daptómýsín (lyf notað til að meðhöndla flóknar sýkingar í húð og húðvef og bakteríur í blóði)
- o ribociclib (notað við brjóstakrabbameini)
- o palbociclib (notað við brjóstakrabbameini).

Ekki má taka Cholib ef eitthvað af ofangreindu á við. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Látið lækinn eða lyfjafræðing sérstaklega vita ef einhver af eftirfarandi lyfjum eru tekin (inntaka á Cholib samhliða einhverjum þessara lyfja getur aukið hættuna á vöðvavandamálum):

- háir skammtar af níasíni (nikótínsýru) a.m.k. 1 gramm á dag eða meðferð sem inniheldur níasín (lyf sem lækur gildi fitu í blóði)
- kolsísín (lyf notað til að meðhöndla þvagsýrugigt)

Takið ekki fúsidínsýru (lyf við bakteríusýkingum) meðan þetta lyf er notað.

Auk fyrrgreindra lyfja skal láta lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur, eftirfarandi lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð:

- segavarnarlyf s.s. varfarín, flúindíón, fenprókúmón eða asenókúmaról (lyf til að koma í veg fyrir blóðtappa)
- píóglítazón (ákveðinn flokkur lyfja sem notuð eru í meðferðum við sykursýki)
- rífampicín (lyf notað í meðferðum við berklum)
- elbasvír eða grazóprevír (notuð til að meðhöndla sýkingu af völdum lifrabólgu C veiru)

Ef eitthvað af ofangreindu á við skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Cholib er notað. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Notkun Cholib með mat eða drykk

Greipaldinsafi inniheldur einn eða fleiri efnisþætti sem breyta úrvinnslu líkamans á Cholib. Neytið ekki greipaldinsafa með Cholib því það getur aukið hættuna á vöðvavandamálum.

Meðganga og brjóstgjöf

- Takið ekki Cholib við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð. Hættið strax inntöku á Cholib og hafið samband við lækni ef þungun verður meðan á meðferð stendur.
- Takið ekki Cholib við brjóstgjöf eða ef brjóstgjöf er fyrirhuguð því ekki er þekkt hvort lyfið skiljist út í brjóstamjól.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla:

Ekki er búist við því að Cholib hafi áhrif á hæfni til að aka, nota verkfæri eða stjórna vélum. Hins vegar skal taka tillit til þess að einhverjir hafa fundið fyrir sundli eftir inntöku á Cholib.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Cholib

Cholib inniheldur tegundir sykurs sem kallast laktósi og súkrósi. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Cholib inniheldur sojalesítín. Þeir sem eru með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða sojabaunum skulu ekki nota lyfið.

Cholib inniheldur sólsetursgulan FCF (E110) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

3. Hvernig nota á Cholib

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Læknirinn ákvarðar viðeigandi styrkleika með hliðsjón af ástandi sjúklings, yfirstandandi meðferð og stöðu einstaklingsbundinnar áhættu.

Venjulegur skammtur er ein tafla á dag.

Cholib má taka með eða án matar.

Gleypa skal töfluna með glasi af vatni.

Ekki má mylja eða tyggja töfluna.

Halda skal áfram á mataræði með litlu fituinnihaldi eða gera aðrar ráðstafanir (t.d. stunda líkamsþjálfun, megrun) meðan á meðferð með Cholib stendur.

Ef tekinn er stærri skammtur af Cholib en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur af Cholib en mælt er fyrir um eða ef einhver annar hefur tekið lyf sjúklingsins skal segja læknum eða lyfjafræðingi frá því eða hafa samband við næsta sjúkrahús.

Ef gleymist að taka Cholib

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka. Takið næstu töflu á réttum tíma næsta dag. Hafið samband við læknum eða lyfjafræðing ef þetta er áhyggjuefni.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

- Óútskýrðir vöðvaverkir, eymsli eða máttleysi í vöðvum kunna að vera merki um niðurbrot vöðva. Því skal strax hafa samband við læknum ef þessara einkenna verður vart. Ástæðan er sú að í mjög sjaldgæfum tilvikum, hafa komið upp alvarleg tilvik um vöðvavandamál, þ.m.t. niðurbrot vöðva sem leiðir til nýrnaskaða, og örsjaldan hafa komið fyrir tilvik um dauðsföll. Hættan á niðurbroti vöðva eykst þegar þessi 2 lyf, fibrat og statín, eru tekin saman eins og raunin er með Cholib, samanborið við inntöku þeirra í sitthvori lagi. Áhættan er meiri hjá kvenkyns sjúklingum og sjúklingum 65 ára eða eldri.

Einhverjir sjúklingar hafa fundið fyrir eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum í meðferð með fenófibrati eða simvastatíni (hvort tveggja virk efni í Cholib):

- ofnæmi þar á meðal: þroti í andliti, tungu og hálsi sem getur valdið öndunarerfiðleikum (ofnæmisþjágur) (mjög sjaldgæfar)
- alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarerfiðleikum eða sundli (bráðafnæmi) (kemur örsjaldan fyrir)
- ofnæmisviðbrögð við Cholib með einkennum s.s.: verkir eða bólgur í liðum, bólga í æðum, óeðlilegt mar, útbrot og bólga í húð, ofsakláði, næmi húðar fyrir sólarljósi, hiti, roði, mæði og slappleiki, sjúkdómsmynd sem líkist rauðum úlfum (þ.m.t. útbrot, raskanir í liðum og áhrif á hvít blóðkorn)
- sinadráttur eða sársauki, eymsli eða máttleysi í vöðvum, vöðvarof - geta verið einkenni um vöðvabólgu eða niðurbrot vöðva sem kunna að leiða til nýrnaskaða eða jafnvel dauða
- magaverkur - getur verið einkenni um bólgu í brisi (brísbólga)
- brjóstverkur og mæði - geta verið einkenni um blóðtappa í lunga (lungnasegarek)
- verkur, roði eða þroti í fótleggjum - geta verið einkenni um blóðtappa í fótlegg (segamyndun í djúpbláæðum)

- gulnun húðar og gulnun á hvítu í augum (gula) eða aukning á lifrarensímum - geta verið einkenni um bólgu í lifur (lifrabólga og lifrabilun)
- aukið næmi húðarinnar fyrir sólarljósi, sólarlömpum og sólarbekkjum
- útbrot sem geta komið fram á húð eða sár í munni (skæningslík lyfjaútpot)

Ef einhverjar af fyrrgreindum alvarlegum aukaverkunum koma fyrir skal hætta inntöku á Cholib og hafa tafarlaust samband við lækni eða leita til næstu bráðamóttöku - það gæti verið þörf á bráðri læknismeðferð.

Einhverjir sjúklingar hafa fundið fyrir eftirfarandi aukaverkunum í meðferð með Cholib, fenófibráti eða simvastatíni:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Aukning á „kreatíníni“ í blóði (efni sem skilst út um nýru)
- Hækkun á gildum „hómócysteíns“ í blóði (of mikið af þessari amínósýru í blóði er tengt aukinni hættu á kransæðasjúkdómum, heilablóðfalli og útslagæðakvilla þrátt fyrir að orsakasamhengi hafi ekki verið staðfest)

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fjölgun blóðflagna
- hækkun á gildum transamínasa í blóðrannsóknunum á lifrarstarfsemi
- meltingartruflanir (magaverkur, ógleði, uppköst, niðurgangur og vindgangur)
- sýking í efri hluta öndunarvegna

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- vöðvavandamál
- gallsteinar
- útbrot, kláði, rauðir flekkir á húð
- höfuðverkur
- kynlífsvandamál

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- dofi eða máttleysi í handleggjum og fótleggjum
- ringl
- sundl
- þreytutilfinning (þróttleysi)
- hækkun á „þvagefni“ - myndast í nýrum - sést í blóðrannsóknunum
- hækkun á „gamma-glútamýltransferasa“ - myndast í lifur - sést í blóðrannsóknunum
- hækkun á „alkalískum fosfatasa“ - myndast í gallvegi - sést í blóðrannsóknunum
- hækkun á „kreatínfosfókínasa“ - framleitt í vöðvum - sést í blóðrannsóknunum
- lækkun blóðrauða (sem flytur súrefni í blóði) og fækkun hvítra blóðkorna - sést í blóðrannsóknunum.
- svefntruflanir
- minnisskerðing eða minnistap
- hárlos
- hægðatregða
- meltingartruflun
- þokusýn og sjónskerðing

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- kvenleg karlbrjóstastækkun (brjóstastækkun hjá körlum)

Einnig hefur verið tilkynnt um eftirfarandi aukaverkanir en ekki er hægt að ákvarða tíðni þeirra út frá fyrirliggjandi gögnum (tíðni ekki þekkt):

- alvarlegt ofnæmi í húð, útbrot með blöðrum
- fylgikvillar gallsteina s.s. kveisa af völdum steina í gallrás, sýking í gallrásum eða gallblöðru
- sykursýki
- stinningarvandamál
- depurð
- svefnraskanir þ.m.t. martraðir
- sértækur lungnasjúkdómur með öndunarerfiðleikum (millivefslungnasjúkdómur)
- þrálátur vöðvaslappleiki
- aukning á „glýkósýleruðum blóðrauða“ og blóðsykursgildum - merki um stjórn á blóðsykri hjá sykursjúkum - sést í blóðrannsóknunum
- vöðvaslensfár (sjúkdómur sem veldur útbreiddum vöðvaslappleika þ.m.t. í sumum tilvikum í öndunarvöðvum). Augneinkenni vöðvaslensfárs (sjúkdómur sem veldur slappleika í augnvöðvum). Leitaðu til læknisins ef þú finnur fyrir máttleysi í hand- og fótleggjum sem versnar við endurtekna hreyfingu, færð tvísýni eða augnlok síga, átt erfitt með að kyngja eða færð mæði.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Cholib

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Cholib inniheldur

Virku innihaldsefnin eru fenófíbrat og simvastatín. Hver tafla inniheldur 145 mg af fenófíbrati og 20 mg af simvastatíni.

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23mg) í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst „natríumlaust“.

Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni:

Bútýlhýdroxyanisól (E320), laktósaeinhýdrat, natríumlaurýlsúlfat, sterkja, forhleypt (maís), natríumdókúsat, súkrósi, sítrónusýru-einhýdrat (E330), hýprómellósi (E464), krosópóvídón (E1202), magnesíumsterat (E572), kísilrunninn, örkristallaður sellulósi (úr sellulósa, örkristöllum og kísil, vatnsfrí kvoða), askorbínsýra (E300).

Filmuhúð:

Pólý (vínýlalkóhól), vatnsrofið að hluta (E1203), títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b), lesitín (úr sojabaunum (E322)), xantangúmmí (E415), rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172), sólsetursgulur FCF (E110).

Lýsing á útliti Cholib og pakkningastærðir

Sporöskjulaga, tvíkúpt, gulbrún, filmuhúðuð tafla með sniðbrúnum og áletruninni 145/20 á annarri hliðinni. Stærðin er um 19,3 × 9,3 mm og tafla vegur u.þ.b. 734 mg.

Töflurnar eru afgreiddar í öskjum með þynnum sem innihalda 10, 30 eða 90 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

Viartis Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Írland

Framleiðandi:

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

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

België/Belgique/Belgien

Viartis

Tél/Tel: + 32 2 658 61 00

Ireland

Viartis Limited

Tel: +353 1 8711600

Norge

Viartis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

България

Виатрис ЕООД

Тел.: + 359 2 4455 400

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Österreich

Viartis Austria GmbH

Tel: + 43 1 863 90

Česká republika

Viartis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Italia

Viartis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 61246921

Polska

Viartis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

Danmark

Viartis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Portugal

Viartis Healthcare, Lda.

Tel: +351 214 127 200

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Latvija

Viartis SIA

Tel: + 371 67 605 580

România

BGP Products S.R.L.

Tel: +40 372 579 000

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363052

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 52 051 288

Slovenija

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

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: + 32 2 658 6100

Slovenská republika

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

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 900 102 712

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: +36 1 465 2100

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

France

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

Malta

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

Sverige

Viatis AB
Tel: +46 8 630 19 00

Hrvatska

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

Nederland

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}>.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Cholib 145 mg/40 mg filmuhúðaðar töflur

fenófíbrat/simvastatín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Cholib og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Cholib
3. Hvernig nota á Cholib
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Cholib
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Cholib og við hverju það er notað

Cholib inniheldur tvö mismunandi virk efni: fenófíbrat (tilheyrir flokki sem kallast „fíbröt“) og simvastatín (tilheyrir flokki sem kallast „statín“). Bæði eru notuð til að lækka gildi heildarkólesteróls, á „slæmu“ kólesteróli (LDL-kólesteróli) og fituefnum í blóði sem kallast þríglýseríð. Auk þess hafa þau bæði þann eiginleika að hækka gildi á „góðu“ kólesteróli (HDL-kólesteróli).

Hvað ætti ég að vita um kólesteról og þríglýseríð?

Kólesteról er ein af mörgum tegundum fitu sem er að finna í blóðinu. Heildarkólesteról er að mestu leyti byggt upp af LDL- og HDL-kólesteróli.

LDL-kólesteról er oft nefnt „slæmt“ kólesteról þar sem það getur safnast upp í veggjum slagæða og myndað fituútfellingu. Með tímanum getur þessi uppsafnaða fituútfelling stíflað slagæðarnar.

HDL-kólesteról er oft nefnt „gott“ kólesteról þar sem það hjálpar til við að hindra „slæma“ kólesterólið í að safnast fyrir í slagæðunum og þar sem það veitir vörn gegn hjartasjúkdómum.

Þríglýseríð eru önnur fita í blóðinu. Þau geta aukið hættu á að þú fái hjartakvilla.

Hjá flestu fólki eru engin merki um vandamál í tengslum við kólesteról eða þríglýseríð til að byrja með. Læknirinn getur mælt lípíðin hjá þér með einfaldri blóðprufu. Farðu reglulega til lækisins til þess að fylgjast með gildum lípíða.

Cholib er notað hjá fullorðnum með mikla áhættuþætti fyrir vandamál á borð við hjartaáföll og heilablóðfall, sem hafa há gildi fyrir tvær tegundir fitu í blóði (þríglýseríð og LDL-kólesteról). Lyfið er gefið til þess að lækka þríglýseríð og auka góða kólesterólið (HDL-kólesteról) hjá sjúklingum þar sem þegar er búið að ná stjórn á slæma kólesterólinu (LDL-kólesteróli), með simvastatíni eingöngu í 40 mg skömmtum.

Halda skal áfram á mataræði með litlu fituinnihaldi eða gera aðrar ráðstafanir (t.d. stunda líkamsþjálfun, megrun) meðan á meðferð með Cholib stendur.

2. Áður en byrjað er að nota Cholib

Ekki má nota Cholib:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir fenófibrati eða simvastatíni eða einhverju öðru innihaldsefni Cholib (talin upp í kafla 6)
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir jarðhnetum, jarðhnetuolíu, sojalesitíni eða skyldum efnum
- ef um er að ræða fyrri ofnæmisviðbrögð eða húðskemmdir af völdum sólar eða geislunar af útfjólubláu ljósi meðan önnur lyf eru tekin (þessi lyf innihalda önnur fibröt og bólgueyðandi lyf sem kallast „ketóprófen“)
- ef um er að ræða lifrar- eða gallblöðrusjúkdóma
- ef um er að ræða brisbólgu (bólga í brisi sem veldur verk í kviðarholi) sem ekki stafar af háum gildum fitu í blóði
- ef um er að ræða miðlungs alvarlegan eða alvarlegan nýrnasjúkdóm
- ef um er að ræða sögu um vöðvavandamál meðan á meðferð til að lækka gildi fitu í blóði stendur, annað hvort með öðru hvoru af virku efnum í þessu lyfi, eða með öðrum statínum (s.s. atorvastatíni, pravastatíni eða rosuvastatíni) eða fibrötum (s.s. bezafibrati eða gemfibrózíli)
- ef um er að ræða notkun á eftirfarandi lyfjum:
 - o danazóli (manngerðu hormóni sem notað er til að meðhöndla legslímuvillu)
 - o cíklósporíni (lyf sem algengt er að nota hjá líffæraþegum)
 - o ítrakónazóli, ketókónazóli, flúkónazóli eða posakónazóli (lyf gegn sveppasýkingum)
 - o HIV-próteasahemlum s.s. indínavír, nelfínavír, rítónavír og saquínavír (lyf notuð við HIV-sýkingu og alnæmi)
 - o kóbísístat (lyf notað við HIV-sýkingu)
 - o erýtrómýsíní, klarítrómýsíní eða telítrómýsíní (lyf við bakteríusýkingum)
 - o nefazódóni (lyf gegn þunglyndi)
 - o amíódaróni (lyf við óreglulegum hjartslætti) eða verapamíli (lyf við háum blóðþrýstingi, brjóstverk tengdum hjartasjúkdómi eða öðrum hjartasjúkdómum)
 - o veirulyf gegn lifrabólgu C, á borð við elbasvír, grazóprevír, glecaprevír eða píbrentasvír (til að meðhöndla sýkingu af völdum lifrabólgu C veiru)
- ef um er að ræða meðferð sem stendur yfir og mun halda áfram með:
 - o fibrati (t.d. gemfibrózíl)
 - o statíni (lyf sem lækka gildi fitu í blóði, t.d. simvastatín, atorvastatín)
- ef um er að ræða sjúkling undir 18 ára aldri
- ef um er að ræða þungaðan sjúkling eða með barn á brjósti

Ekki má taka Cholib ef eitthvað af ofangreindu á við. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Varnaðarorð og varúðarreglur:

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Cholib er notað:

- ef um er að ræða vanvirkni skjaldkirtils (skjaldvakabrestur)
- ef skurðaðgerð liggur fyrir. Hugsanlega þarf að hætta inntöku á Cholib í stuttan tíma.
- ef sjúklingur neytir áfengis í miklu magni (meira en 21 einingar (210 ml) af hreinum vínanda á viku)
- ef um er að ræða brjóstverk og mæði. Það kunna að vera merki um blóðtappa í lunga (lungnasegarek)
- ef um er að ræða alvarlegan lungnasjúkdóm
- ef um er að ræða nýrnasjúkdóm
- ef sjúklingur eða náinn aðstandandi hans glímir við ættgengt vandamál í vöðvum
- ef sjúklingur tekur eða hefur, á síðustu 7 dögum, tekið inn lyf sem kallast fúsidínsýra (lyf við bakteríusýkingum)
- ef sjúklingur tekur veirulyf gegn lifrabólgu C, á borð við elbasvír eða grazóprevír (notuð til að meðhöndla sýkingu af völdum lifrabólgu C veiru)

- ef þú ert eða hefur verið með vöðvaslensfár (sjúkdóm með útbreiddum vöðvaslappleika þ.m.t. í sumum tilvikum í öndunarvöðvum) eða augneinkenni vöðvaslensfárs (sjúkdóm sem veldur slappleika í augnvöðvum) þar sem statín geta í sumum tilvikum gert ástandið verra eða valdið því að vöðvaslensfár kemur fram (sjá kafla 4).

Ef eitthvað af ofangreindu á við skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Cholib er notað. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Segið læknum eða lyfjafræðingi einnig frá því ef fram kemur þrálátur vöðvaslappleiki. Vera má að gera þurfi viðbóttarrannsóknir og nota önnur lyf til að greina og meðhöndla þetta ástand.

Læknirinn ætti að taka blóðprufu áður en byrjað er að taka Cholib. Hún er tekin til að sjá hversu vel lifrin starfar.

Hugsanlega mun læknirinn einnig vilja taka blóðprufur síðar til að sjá hversu vel lifrin starfar eftir að meðferð með Cholib hefst.

Meðan á meðferð með lyfinu stendur mun læknirinn fylgjast vel með hvort sjúklingurinn hafi sykursýki eða sé í hættu á að fá hana. Líklegir áhættuþættir fyrir sykursýki eru hátt blóðsykursmagn og há gildi fitu í blóði ásamt yfirþyngd og háum blóðþrýstingi.

Áður en meðferð byrjar og eftir að hún er hafin kann læknirinn að taka blóðprufur til að meta ástand vöðva.

Börn og unglingar

Cholib skal ekki gefa börnum og unglingum (yngri en 18 ára).

Notkun annarra lyfja samhliða Cholib

Afar mikilvægt er að láta lækni eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um þau lyf sem fengin eru án lyfseðils og jurtalyf.

Látið lækni eða lyfjafræðing vita ef notuð eru einhver af eftirfarandi lyfjum:

- o danazol (mannbert hormón sem notað er til að meðhöndla legslímuvillu)
- o cíklósporín (lyf sem algengt er að nota hjá líffæraþegum)
- o ítrakónazol, ketókónazol, flúkónazol eða posakónazol (lyf gegn sveppasýkingum)
- o HIV- próteasahemlar s.s. indínavír, nelfínavír, rítónavír og saquínavír (lyf notuð við HIV-sýkingu og alnæmi)
- o kóbísístat (lyf notað við HIV-sýkingu)
- o elbasvír, grazóprevír, glecaprevír eða píbrentasvír (notuð til að meðhöndla sýkingu af völdum lifrabólgu C veiru)
- o erýtrómýsín, klarítrómýsín eða telítrómýsín (lyf við bakteríusýkingum)
- o nefazódón (lyf gegn þunglyndi)
- o amíóðaróni (lyf við óreglulegum hjartslætti) eða verapamíli (lyf við háum blóðþrýstingi, brjóstverk tengdum hjartasjúkdómi eða öðrum hjartasjúkdómum)
- o fíbrat (t.d. fenófíbrat, gemfíbrózíl)
- o statín (t.d. simvastatín, atorvastatín)
- o daptómýsín (lyf notað til að meðhöndla flóknar sýkingar í húð og húðvef og bakteríur í blóði)
- o ribociclib (notað við brjóstakrabbameini)
- o palbociclib (notað við brjóstakrabbameini).

Ekki má taka Cholib ef eitthvað af ofangreindu á við. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Látið lækinn eða lyfjafræðing sérstaklega vita ef einhver af eftirfarandi lyfjum eru tekin (inntaka á Cholib samhliða einhverjum þessara lyfja getur aukið hættuna á vöðvavandamálum):

- háir skammtar af níasíni (nikótínsýru) a.m.k. 1 gramm á dag eða meðferð sem inniheldur níasín (lyf sem lækkar gildi fitu í blóði)
- kolsísín (lyf notað til að meðhöndla þvagsýrugigt)

Takið ekki fúsidínsýru (lyf við bakteríusýkingum) meðan þetta lyf er notað.

Auk fyrrgreindra lyfja skal láta lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur, eftirfarandi lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð:

- segavarnarlyf s.s. varfarín, flúindíón, fenprókúmón eða asenókúmaról (lyf til að koma í veg fyrir blóðtappa)
- píóglítazón (ákveðinn flokkur lyfja sem notuð eru í meðferðum við sykursýki)
- rífampicín (lyf notað í meðferðum við berklum)

Ef eitthvað af ofangreindu á við skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Cholib er notað. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Notkun Cholib með mat eða drykk

Greipaldinsafi inniheldur einn eða fleiri efnisþætti sem breyta úrvinnslu líkamans á Cholib. Neytið ekki greipaldinsafa með Cholib því það getur aukið hættuna á vöðvavandamálum.

Meðganga og brjóstagjöf

- Takið ekki Cholib við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð. Hættið strax inntöku á Cholib og hafið samband við lækni ef þungun verður meðan á meðferð stendur.
- Takið ekki Cholib við brjóstagjöf eða ef brjóstagjöf er fyrirhuguð því ekki er þekkt hvort lyfið skiljist út í brjóstamjól.

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla:

Ekki er búist við því að Cholib hafi áhrif á hæfni til að aka, nota verkfæri eða stjórna vélum. Hins vegar skal taka tillit til þess að einhverjir hafa fundið fyrir sundli eftir inntöku á Cholib.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Cholib

Cholib inniheldur tegundir sykurs sem kallast laktósi og súkrósi. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Cholib inniheldur sojalesítín. Þeir sem eru með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða sojabaunum skulu ekki nota lyfið.

3. Hvernig nota á Cholib

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Læknirinn ákvarðar viðeigandi styrkleika með hliðsjón af ástandi sjúklings, yfirstandandi meðferð og stöðu einstaklingsbundinnar áhættu.

Venjulegur skammtur er ein tafla á dag.

Cholib má taka með eða án matar.

Gleypa skal töfluna með glasi af vatni.

Ekki má mylja eða tyggja töfluna.

Halda skal áfram á mataræði með litlu fituinnihaldi eða gera aðrar ráðstafanir (t.d. stunda líkamsþjálfun, megrun) meðan á meðferð með Cholib stendur.

Ef tekinn er stærri skammtur af Cholib en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur af Cholib en mælt er fyrir um eða ef einhver annar hefur tekið lyf sjúklingsins skal segja læknum eða lyfjafræðingi frá því eða hafa samband við næsta sjúkrahús.

Ef gleymist að taka Cholib

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka. Takið næstu töflu á réttum tíma næsta dag. Hafið samband við læknum eða lyfjafræðing ef þetta er áhyggjuefni.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

- Óútskýrðir vöðvaverkir, eymsli eða máttleysi í vöðvum kunna að vera merki um niðurbrot vöðva. Því skal strax hafa samband við læknum ef þessara einkenna verður vart. Ástæðan er sú að í mjög sjaldgæfum tilvikum, hafa komið upp alvarleg tilvik um vöðvavandamál, þ.m.t. niðurbrot vöðva sem leiðir til nýrnaskaða, og örsjaldan hafa komið fyrir tilvik um dauðsföll. Hættan á niðurbroti vöðva eykst þegar þessi 2 lyf, fibrat og statín, eru tekin saman eins og raunin er með Cholib, samanborið við inntöku þeirra í sitthvori lagi. Áhættan er meiri hjá kvenkyns sjúklingum og sjúklingum 65 ára eða eldri.

Einhverjir sjúklingar hafa fundið fyrir eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum í meðferð með fenófibrati eða simvastatíni (hvort tveggja virk efni í Cholib):

- ofnæmi þar á meðal: þroti í andliti, tungu og hálsi sem getur valdið öndunarerfiðleikum (ofnæmisþjágur) (mjög sjaldgæfar)
- alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarerfiðleikum eða sundli (bráðafnæmi) (kemur örsjaldan fyrir)
- ofnæmisviðbrögð við Cholib með einkennum s.s.: verkir eða bólgur í liðum, bólga í æðum, óeðlilegt mar, útbrot og bólga í húð, ofsakláði, næmi húðar fyrir sólarljósi, hiti, roði, mæði og slappleiki, sjúkdómsmynd sem líkist rauðum úlfum (þ.m.t. útbrot, raskanir í liðum og áhrif á hvít blóðkorn)
- sinadráttur eða sársauki, eymsli eða máttleysi í vöðvum, vöðvarof - geta verið einkenni um vöðvabólgu eða niðurbrot vöðva sem kunna að leiða til nýrnaskaða eða jafnvel dauða
- magaverkur - getur verið einkenni um bólgu í brisi (brísbólga)
- brjóstverkur og mæði - geta verið einkenni um blóðtappa í lunga (lungnasegarek)
- verkur, roði eða þroti í fótleggjum - geta verið einkenni um blóðtappa í fótlegg (segamyndun í djúpbláæðum)
- gulnun húðar og gulnun á hvítu í augum (gula) eða aukning á lifrarensímum - geta verið einkenni um bólgu í lifur (lifrabólga og lifrabilun)
- aukið næmi húðarinnar fyrir sólarljósi, sólarlömpum og sólarbekkjum
- útbrot sem geta komið fram á húð eða sár í munni (skæningslík lyfjaútpot)

Ef einhverjar af fyrrgreindum alvarlegum aukaverkunum koma fyrir skal hætta inntöku á Cholib og hafa tafarlaust samband við lækni eða leita til næstu bráðamóttöku - það gæti verið þörf á bráðri lækni meðferð.

Einhverjir sjúklingar hafa fundið fyrir eftirfarandi aukaverkunum í meðferð með Cholib, fenófibrati eða simvastatíni:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Aukning á „kreatíníni“ í blóði (efni sem skilst út um nýru)
- Hækkun á gildum „hómócysteíns“ í blóði (of mikið af þessari amínósýru í blóði er tengt aukinni hættu á kransæðasjúkdómum, heilablóðfalli og útslagæðakvilla þrátt fyrir að orsakasamhengi hafi ekki verið staðfest)

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fjölgun blóðflagna
- hækkun á gildum transamínasa í blóðrannsóknnum á lifrarstarfsemi
- meltingartruflanir (magaverkur, ógleði, uppköst, niðurgangur og vindgangur)
- sýking í efri hluta öndunarvegna

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- vöðvavandamál
- gallsteinar
- útbrot, kláði, rauðir flekkir á húð
- höfuðverkur
- kynlífsvandamál

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- dofi eða máttleysi í handleggjum og fótleggjum
- ringl
- sundl
- þreytutilfinning (þróttleysi)
- hækkun á „þvagefni“ - myndast í nýrum - sést í blóðrannsóknnum
- hækkun á „gamma-glútamýltransferasa“ - myndast í lifur - sést í blóðrannsóknnum
- hækkun á „alkalískum fosfatasa“ - myndast í gallvegi - sést í blóðrannsóknnum
- hækkun á „kreatínfosfókínasa“ - framleitt í vöðvum - sést í blóðrannsóknnum
- lækkun blóðrauða (sem flytur súrefni í blóði) og fækkun hvítra blóðkorna - sést í blóðrannsóknnum.
- svefntruflanir
- minnisskerðing eða minnistap
- hárlas
- hægðatregða
- meltingartruflun
- þokusýn og sjónskerðing

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- kvenleg karlbrjóstastækkun (brjóstastækkun hjá körlum)

Einnig hefur verið tilkynnt um eftirfarandi aukaverkanir en ekki er hægt að ákvarða tíðni þeirra út frá fyrirliggjandi gögnum (tíðni ekki þekkt):

- alvarlegt ofnæmi í húð, útbrot með blöðrum
- fylgikvillar gallsteina s.s. kveisa af völdum steina í gallrás, sýking í gallrásum eða gallblöðru
- sykursýki

- stinningarvandamál
- depurð
- svefnraskanir þ.m.t. martraðir
- sértækur lungnasjúkdómur með öndunarerfiðleikum (millivefslungnasjúkdómur)
- þrálátur vöðvaslappleiki
- aukning á „glýkósýleruðum blóðrauða“ og blóðsykursgildum - merki um stjórn á blóðsykri hjá sykursjúkum - sést í blóðrannsóknunum
- ef þú ert eða hefur verið með vöðvaslensfár (sjúkdóm með útbreiddum vöðvaslappleika þ.m.t. í sumum tilvikum í öndunarvöðvum) eða augneinkenni vöðvaslensfárs (sjúkdóm sem veldur slappleika í augnvöðvum) þar sem statín geta í sumum tilvikum gert ástandið verra eða valdið því að vöðvaslensfár kemur fram (sjá kafla 4).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Cholib

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Cholib inniheldur

Virku innihaldsefnin eru fenófíbrat og simvastatín. Hver tafla inniheldur 145 mg af fenófíbrati og 40 mg af simvastatíni.

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23°mg) í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst „natríumlaust“.

Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni:

Bútýlhýdroxýanisól (E320), laktósaeinhýdrat, natríumlaurýlsúlfat, sterkja, forhleypt (maís), natríumdókúsat, súkrósi, sítrónusýru-einhýdrat (E330), hýprómellósi (E464), krosópóvídon (E1202), magnesíumsterat (E572), kísilrunninn, örkrístallaður sellulósi (úr sellulósa, örkrístöllum og kísil, vatnsfrí kvoða), askorbínsýra (E300).

Filmuhúð:

Pólý (vínýlalkóhól), vatnsrofið að hluta (E1203), títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b), lesítín (úr sojabaunum (E322)), xantangúmmí (E415), rautt járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Cholib og pakkningastærðir

Sporöskjulaga, tvíkúpt, rauðbrún, filmuhúðuð tafla með sniðbrúnum og áletruninni 145/40 á annarri hliðinni. Stærðin er um 19,3 × 9,3 mm og tafla vegur u.þ.b. 840 mg.

Töflurnar eru afgreiddar í öskjum með þynnum sem innihalda 10, 30 eða 90 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

Viatis Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Írland

Framleiðandi:

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

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 2 658 61 00

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

България

Виатрис ЕООД

Тел.: + 359 2 4455 400

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: + 43 1 863 90

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Italia

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 61246921

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

Danmark

Viatis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Portugal

Viatis Healthcare, Lda.

Tel : +351 214 127 200

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Latvija

Viatis SIA

Tel: + 371 67 605 580

România

BGP Products S.R.L.

Tel: +40 372 579 000

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363052

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 52 051 288

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 (0)123 63 180

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 2 658 6100

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

Magyarország

Mylan EPD Kft.

Tel.: +36 1 465 2100

Suomi/Finland

Viatis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

France

Viatis Santé

Tél: + 33 (0)1 40 80 15 55

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel: +356 21 22 01 74

Sverige

Viatis AB

Tel: +46 8 630 19 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: + 385 1 23 50 599

Nederland

Viatis Healthcare B.V.

Tel: +31 (0)20 426 33 00

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}>.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.