

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Cholib 145 mg/20 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Una compressa rivestita con film contiene 145 mg di fenofibrato e 20 mg di simvastatina.

### Eccipienti con effetto noto:

Una compressa rivestita con film contiene 160,1 mg di lattosio (monoidrato), 145 mg di saccarosio, 0,7 mg di lecitina (derivata dalla soia [E322]) e 0,17 mg di giallo tramonto FCF (E110).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film ovale, biconvessa, di colore marrone chiaro, con bordi smussati e la scritta 145/20 incisa su un lato. Le dimensioni del diametro sono approssimativamente di 19,3 x 9,3 mm e il peso della compressa è di circa 734 mg.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Cholib è indicato come terapia aggiuntiva alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti adulti a elevato rischio cardiovascolare affetti da dislipidemia mista per ridurre i trigliceridi e aumentare i livelli di colesterolo HDL quando i livelli di colesterolo LDL sono adeguatamente controllati con la dose corrispondente di simvastatina in monoterapia.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Prima di prendere in considerazione la terapia a base di Cholib, devono essere adeguatamente trattate le cause secondarie di iperlipidemia, come ad esempio forme non controllate di diabete mellito di tipo 2, ipotiroidismo, sindrome nefrotica, disproteinemia, epatopatia ostruttiva, trattamento farmacologico (quali estrogeni orali) e alcolismo e i pazienti devono essere messi a dieta standard per la riduzione del colesterolo e dei trigliceridi, che deve essere proseguita durante il trattamento.

#### Posologia

La dose raccomandata è una compressa al giorno. Deve essere evitato il succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

La risposta alla terapia deve essere monitorata determinando i valori lipidici sierici (colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi).

#### *Pazienti anziani ( $\geq 65$ anni di età)*

Non è necessario un adeguamento della dose. È raccomandata la dose abituale, eccetto nei casi di funzionalità renale ridotta con velocità di filtrazione glomerulare stimata  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, in cui Cholib è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

#### *Pazienti con danno renale*

Cholib è controindicato nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave, la cui velocità di filtrazione glomerulare stimata è  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vedere paragrafo 4.3).

Cholib deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale lieve, la cui velocità di filtrazione glomerulare stimata è compresa tra 60 e 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vedere paragrafo 4.4).

#### *Pazienti con compromissione epatica*

Cholib non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica, pertanto è controindicato in questa popolazione (vedere paragrafo 4.3).

#### *Popolazione pediatrica*

Cholib è controindicato nei bambini e negli adolescenti fino a 18 anni di età (vedere paragrafo 4.3).

#### Terapia concomitante

In pazienti che assumono in modo concomitante Cholib e medicinali contenenti elbasvir o grazoprevir la dose di simvastatina non deve superare 20 mg/die (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### Modo di somministrazione

Ogni compressa deve essere deglutita intera con un bicchiere d'acqua. Le compresse non devono essere rotte o masticate e possono essere assunte con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi, alle arachidi, alla soia o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere anche paragrafo 4.4)
- Accertata fotoallergia o reazione fototossica durante il trattamento con fibrati o ketoprofene
- Epatopatia in atto o aumenti persistenti inesplicabili delle transaminasi sieriche
- Colecistopatia accertata
- Pancreatite cronica o acuta fatta eccezione per la pancreatite acuta dovuta a grave ipertrigliceridemia
- Insufficienza renale da moderata a grave (velocità di filtrazione glomerulare stimata <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (agenti che aumentano l'AUC approssimativamente di 5 volte o più) (per es., itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (per es., nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
- Somministrazione concomitante di gemfibrozil, ciclosporina o danazolo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
- Somministrazione concomitante di glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafo 4.5)
- Popolazione pediatrica (età inferiore ai 18 anni)
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Anamnesi personale di miopia e/o rabdomiolisi con statine e/o fibrati oppure aumento confermato della creatinfosfochinasi oltre 5 volte il limite superiore della norma (ULN) durante un trattamento precedente a base di statine (vedere paragrafo 4.4)

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Muscoli

In associazione alla somministrazione di sostanze ipolipidemizzanti, quali i fibrati e le statine, sono stati segnalati casi di tossicità muscolo-scheletrica, compresi rari casi di rabdomiolisi con o senza insufficienza renale. Il rischio di miopia con le statine e i fibrati è correlato alla dose di ciascun componente e alla natura del fibrato.

#### *Funzionalità ridotta delle proteine di trasporto*

La funzionalità ridotta delle proteine di trasporto epatiche OATP può aumentare l'esposizione sistemica alla simvastatina ed aumentare il rischio di miopia e rabdomiolisi.

In seguito all'inibizione dovuta all'effetto di medicinali che determinano interazione (ad es.ciclosporina) o in pazienti portatori del genotipo SLCO1B1 c.521T>C può svilupparsi funzionalità ridotta.

I pazienti portatori dell'allele del gene SLCO1B1 (c.521T>C), che codifica per una proteina OATP1B1 meno attiva, presentano una maggiore esposizione sistemica alla simvastatina e un maggior rischio di miopia. Il rischio di miopia correlato a una dose elevata (80 mg) di simvastatina è in genere dell'1%, senza test genetico. In base ai risultati dello studio SEARCH, i portatori dell'allele omozigote C (detto anche CC) trattati con 80 mg presentano un rischio di miopia del 15% entro un anno, mentre il rischio nei portatori dell'allele C eterozigote (CT) è dell'1,5%. Questo rischio è dello 0,3% nei pazienti con il genotipo più comune (TT) (vedere paragrafo 5.2).

#### *Miopia necrotizzante immuno-mediata (IMNM)*

Vi sono state segnalazioni rare di miopia necrotizzante immuno-mediata (*Immune-Mediated Necrotizing Myopathy*, IMNM), una miopia autoimmune, associata all'impiego di statine. L'IMNM è caratterizzata da: debolezza muscolare prossimale e un aumento dei livelli sierici di creatin chinasi, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine; positività per gli anticorpi anti-HMG CoA reduttasi; biopsia muscolare che mostra una miopia necrotizzante; miglioramento con agenti immunosoppressori. Possono essere necessari ulteriori test neuromuscolari e sierologici. Può essere necessario il trattamento con agenti immunosoppressori. Considerare attentamente il rischio di IMNM prima di iniziare il trattamento con un'altra statina. Se viene iniziata la terapia con un'altra statina, monitorare l'eventuale comparsa di segni e sintomi di IMNM.

#### *Misure per la riduzione del rischio di miopia causata da interazioni farmacologiche*

Il rischio di tossicità muscolare può risultare maggiore se Cholib viene somministrato insieme a un altro fibrato, una statina, niacina, acido fusidico o altre sostanze specifiche concomitanti (per interazioni specifiche, vedere paragrafo 4.5). I medici che prendono in considerazione una terapia di associazione con Cholib e dosi lipido-modificanti ( $\geq 1$  g/die) di niacina (acido nicotinico) o medicinali contenenti niacina devono sopesare attentamente i benefici e i rischi potenziali, nonché monitorare accuratamente la comparsa di eventuali segni e sintomi di dolore, dolorabilità o debolezza muscolare, in particolare durante i primi mesi del trattamento e quando viene aumentata la dose di uno dei medicinali.

Il rischio di miopia e rabdomiolisi è significativamente aumentato dall'uso concomitante di simvastatina e potenti inibitori del (CYP) 3A4 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

La simvastatina è un substrato del trasportatore di efflusso della proteina della resistenza del cancro al seno (Breast Cancer Resistant Protein, BCRP). La somministrazione concomitante di inibitori della BCRP (per es., elbasvir e grazoprevir) può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina e un maggior rischio di miopia, pertanto occorre considerare un aggiustamento della dose di simvastatina in base alla dose prescritta. La somministrazione concomitante di elbasvir e grazoprevir e simvastatina non è stata studiata, pertanto la dose di simvastatina non deve superare 20 mg al giorno nei pazienti che assumono in modo concomitante il farmaco e medicinali contenenti elbasvir o grazoprevir (vedere paragrafo 4.5).

Il rischio di miopia è aumentato da alti livelli plasmatici di attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi (cioè, livelli plasmatici elevati di simvastatina e acido di simvastatina) che possono essere dovuti, in parte, alle interazioni dei farmaci che interferiscono con il metabolismo della simvastatina e/o con le vie dei trasportatori (vedere paragrafo 4.5).

Cholib non deve essere somministrato assieme all'acido fusidico. Sono stati segnalati casi di rabdomiolisi (compresi alcuni letali) in pazienti trattati con una statina in associazione con acido fusidico (vedere paragrafo 4.5). In pazienti per i quali l'uso di acido fusidico sistemico è considerato essenziale, il trattamento con la statina deve essere sospeso per l'intera durata del trattamento con

acido fusidico. Il paziente deve essere informato di rivolgersi immediatamente al medico in caso di sintomi di debolezza, dolore o dolorabilità muscolare.

La terapia a base di statina può essere re-introdotta sette giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico. In circostanze eccezionali, ove sia necessaria una terapia prolungata a base di acido fusidico sistematico, ad esempio per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di somministrare insieme Cholib e l'acido fusidico deve essere presa in considerazione esclusivamente caso per caso e sotto attento controllo medico.

#### *Misurazione della creatinchinasi*

La creatinchinasi non deve essere misurata dopo un intenso esercizio fisico o in presenza di qualsiasi causa alternativa plausibile di aumento della creatinchinasi perché ciò rende difficile l'interpretazione dei valori. Se i livelli di creatinchinasi sono significativamente elevati al basale ( $>5$  volte l'ULN), i risultati devono essere confermati misurando nuovamente i valori nei 5-7 giorni successivi.

#### *Prima del trattamento*

Tutti i pazienti che iniziano la terapia o quelli la cui dose di simvastatina viene aumentata devono essere informati del rischio di miopatia e istruiti a riferire immediatamente qualsiasi dolore, dolorabilità o debolezza muscolare inespllicable.

Usare cautela nei pazienti con fattori predisponenti alla rhabdomiolisi. Per stabilire un valore basale di riferimento, il livello di creatinchinasi deve essere misurato prima di iniziare un trattamento nelle seguenti situazioni:

- Anziani  $\geq 65$  anni di età
- Sesso femminile
- Danno renale
- Ipotiroidismo non controllato
- Ipoalbuminemia
- Anamnesi personale o familiare di disturbi muscolari ereditari
- Anamnesi remota di tossicità muscolare con una statina o un fibrato
- Abuso di alcool

In queste situazioni, il rischio del trattamento deve essere valutato rispetto al possibile beneficio ed è raccomandato il monitoraggio clinico.

Per stabilire un valore basale di riferimento, devono essere misurati i livelli di creatinfosfochinasi ed è raccomandato il monitoraggio clinico.

Se un paziente ha manifestato in precedenza un disturbo muscolare durante l'uso di un fibrato o di una statina, il trattamento con un altro farmaco della stessa classe deve essere iniziato solo con cautela. Se i livelli di creatinchinasi sono significativamente elevati al basale ( $>5$  volte l'ULN), il trattamento non deve essere iniziato.

Se si sospetta miopatia per qualsiasi altro motivo, il trattamento deve essere interrotto.

La terapia con Cholib deve essere sospesa temporaneamente qualche giorno prima di un intervento chirurgico elettivo maggiore o qualora sopravvenga una condizione medica o chirurgica maggiore.

#### Patologie del fegato

In alcuni pazienti trattati con simvastatina o fenofibrato sono stati segnalati aumenti dei livelli delle transaminasi. Nella maggior parte dei casi questi aumenti sono stati transitori, lievi e asintomatici, e non hanno portato all'interruzione del trattamento.

I livelli delle transaminasi devono essere monitorati prima dell'inizio del trattamento, ogni 3 mesi durante i primi 12 mesi di trattamento e successivamente a intervalli regolari. Occorre prestare attenzione ai pazienti che sviluppano un aumento dei livelli delle transaminasi e la terapia deve essere

interrotta se i livelli di aspartato amminotransferasi (AST), detta anche transaminasi glutammico-ossalacetica sierica (SGOT), e di alanina amminotransferasi (ALT), detta anche transaminasi glutammico-piruvica sierica (SGPT), aumentano fino a oltre 3 volte il limite superiore della norma.

In presenza di sintomi indicativi di epatite (ad es. ittero, prurito) e se la diagnosi è confermata da analisi di laboratorio, la terapia con Cholib deve essere interrotta.

Cholib deve essere usato con cautela nei pazienti che consumano notevoli quantità di alcolici.

#### Pancreatite

È stata segnalata pancreatite in pazienti che assumevano fenofibrato (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Questo evento può rappresentare una mancanza di efficacia nei pazienti con grave ipertrigliceridemia, un aumento indotto degli enzimi pancreatici o un fenomeno secondario mediato da calcoli del tratto biliare o formazione di fango biliare con ostruzione del dotto biliare comune.

#### Funzionalità renale

Cholib è controindicato in presenza di danno renale da moderato a grave (vedere paragrafo 4.3).

Cholib deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale lieve, la cui velocità di filtrazione glomerulare stimata è compresa tra 60 e 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vedere paragrafo 4.2).

Sono stati segnalati aumenti reversibili della creatinina sierica in pazienti trattati con fenofibrato in monoterapia o in associazione con statine. Gli aumenti della creatinina sierica erano generalmente stabili nel tempo, senza evidenza di aumenti continuati dei valori con la terapia a lungo termine, e tendevano a tornare ai livelli basali dopo l'interruzione del trattamento.

Nel corso di studi clinici, il 10% dei pazienti ha manifestato un aumento della creatinina rispetto al basale, maggiore di 30 µmol/l, con l'associazione di fenofibrato e simvastatina rispetto al 4,4% con una statina in monoterapia. Lo 0,3% dei pazienti trattati con la terapia di associazione ha mostrato aumenti clinicamente rilevanti della creatinina fino a valori >200 µmol/l.

Il trattamento deve essere interrotto quando il livello della creatinina supera del 50% il limite superiore della norma. Si raccomanda di monitorare la creatinina durante i primi 3 mesi dopo l'inizio del trattamento e successivamente a intervalli regolari.

#### Malattia polmonare interstiziale

Sono stati segnalati casi di malattia polmonare interstiziale con alcune statine e con il fenofibrato, in particolare con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Le caratteristiche di presentazione possono comprendere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento dello stato di salute generale (affaticamento, calo ponderale e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato malattia polmonare interstiziale, la terapia con Cholib deve essere interrotta.

#### Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che i farmaci della classe delle statine aumentano la glicemia e in alcuni pazienti a rischio elevato di futuro diabete possono produrre un livello di iperglicemia per il quale è appropriato un trattamento formale per il diabete. Questo rischio è tuttavia superato dalla riduzione del rischio vascolare determinata dalle statine, pertanto non deve essere un motivo per interrompere il trattamento a base di statine. I pazienti a rischio (glucosio a digiuno da 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC >30 kg/m<sup>2</sup>, trigliceridi aumentati, ipertensione) devono essere monitorati clinicamente e biochimicamente secondo le linee guida nazionali.

#### Eventi tromboembolici venosi

Nello studio FIELD sono stati segnalati un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di embolia polmonare (0,7% nel gruppo del placebo rispetto all'1,1% nel gruppo del fenofibrato; p=0,022) e un aumento statisticamente non significativo delle trombosi venose profonde (placebo 1,0%; 48/4900 pazienti) rispetto al fenofibrato (1,4%; 67/4895); p=0,074. L'aumento del

rischio di eventi trombotici venosi può essere correlato all'aumento del livello di omocisteina, un fattore di rischio per la trombosi, e ad altri fattori non identificati. La significatività clinica di questo fenomeno non è chiara. Occorre pertanto usare cautela nei pazienti con anamnesi di embolia polmonare.

#### Miastenia gravis

In pochi casi è stato segnalato che le statine inducono de novo o aggravano la miastenia gravis o la miastenia oculare preesistenti (vedere paragrafo 4.8). In caso di peggioramento dei sintomi Cholib deve essere interrotto. Sono state segnalate recidive quando è stata (ri)somministrata la stessa statina o una statina diversa.

#### Eccipienti

Poiché questo medicinale contiene lattosio, non deve essere assunto da pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio.

Poiché questo medicinale contiene saccarosio, non deve essere assunto da pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o deficit di saccarasi-isomaltasi.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale contiene giallo tramonto FCF (E110) che può causare reazioni allergiche.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Cholib.

##### Interazioni rilevanti per le monoterapie

###### *Inibitori del CYP 3A4*

La simvastatina è un substrato del citocromo P450 3A4.

Più meccanismi possono contribuire alle possibili interazioni con gli inibitori della HMG-CoA reduttasi. I farmaci o i prodotti erboristici, che inibiscono alcuni enzimi (per es., CYP3A4) e/o le vie dei trasportatori (per es., OATP1B), possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di simvastatina e acido della simvastatina portando a un maggior rischio di miopatia/rabdomiolisi.

Gli inibitori potenti del citocromo P450 3A4 aumentano il rischio di miopatia e di rabdomiolisi in quanto incrementano la concentrazione plasmatica dell'attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi durante la terapia con simvastatina. Tali inibitori comprendono itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. nelfinavir), cobicistat e nefazodone.

L'associazione con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. nelfinavir), cobicistat, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Se il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina o telitromicina è inevitabile, la terapia con Cholib deve essere sospesa durante il trattamento con questi farmaci. Occorre usare cautela quando si associa Cholib ad alcuni inibitori meno potenti del CYP 3A4: fluconazolo, verapamil o diltiazem (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Consultare le informazioni sulla prescrizione di tutti i farmaci concomitanti per avere ulteriori informazioni riguardo alle loro possibili interazioni con simvastatina e/o alle possibili alterazioni enzimatiche o dei trasportatori e ai possibili aggiustamenti della dose e dei regimi.

### *Danazol*

Il rischio di miopia e rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di danazol e simvastatina. La dose di simvastatina non deve superare 10 mg al giorno nei pazienti trattati con danazol. Pertanto, la somministrazione concomitante di Cholib e danazol è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

### *Ciclosporina*

Il rischio di miopia/rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di ciclosporina e simvastatina. Sebbene il meccanismo non sia completamente chiaro, la ciclosporina ha mostrato di aumentare l'esposizione plasmatica (AUC) all'acido della simvastatina, presumibilmente in parte a causa dell'inibizione del CYP 3A4 e del trasportatore OATP-1B1. Poiché la dose di simvastatina non deve superare i 10 mg al giorno in pazienti trattati con ciclosporina, la somministrazione concomitante di Cholib e ciclosporina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

### *Amiodarone, amlodipina, diltiazem e verapamil*

Il rischio di miopia e di rabdomiolisi è aumentato dall'uso concomitante di amiodarone, amlodipina, diltiazem o verapamil con simvastatina 40 mg/die.

In uno studio clinico, è stata segnalata miopia nel 6% dei pazienti trattati con simvastatina 80 mg e amiodarone, rispetto allo 0,4% dei pazienti trattati con simvastatina 80 mg in monoterapia.

La somministrazione concomitante di amlodipina e simvastatina ha causato un aumento di 1,6 volte dell'esposizione all'acido della simvastatina.

La somministrazione concomitante di diltiazem e simvastatina ha determinato un aumento di 2,7 volte dell'esposizione all'acido della simvastatina, presumibilmente a causa dell'inibizione del CYP 3A4.

La somministrazione concomitante di verapamil e simvastatina ha determinato un aumento di 2,3 volte dell'esposizione plasmatica all'acido della simvastatina, presumibilmente in parte a causa dell'inibizione del CYP 3A4.

Pertanto, la dose di Cholib non deve superare 145 mg/20 mg al giorno nei pazienti trattati con amiodarone, amlodipina, diltiazem o verapamil.

### *Inibitori della Breast Cancer Resistant Protein (BCRP)*

La somministrazione concomitante di medicinali inibitori della BCRP, compresi medicinali contenenti elbasvir o grazoprevir, può provocare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina e un maggior rischio di miopia (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### *Altre statine e fibrati*

Gemfibrozil aumenta l'AUC dell'acido della simvastatina di 1,9 volte, forse a causa dell'inibizione della via metabolica di glucuronidazione. Il rischio di miopia e di rabdomiolisi è significativamente aumentato dall'uso concomitante di gemfibrozil e simvastatina. Il rischio di rabdomiolisi è altresì aumentato nei pazienti trattati in concomitanza con altri fibrati o statine. Pertanto, la somministrazione concomitante di Cholib e gemfibrozil, altri fibrati o statine è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

### *Niacina (acido nicotinico)*

Casi di miopia/rabdomiolisi sono stati associati alla somministrazione concomitante di statine e niacina (acido nicotinico) a dosi lipido-modificanti ( $\geq 1$  g/die), sapendo che la niacina e le statine possono causare miopia in monoterapia.

I medici che prendono in considerazione una terapia di associazione con Cholib e dosi lipido-modificanti ( $\geq 1$  g/die) di niacina (acido nicotinico) o medicinali contenenti niacina devono sopesare attentamente i benefici e i rischi potenziali, nonché monitorare accuratamente la comparsa di eventuali segni e sintomi di dolore, dolorabilità o debolezza muscolare, in particolare durante i primi mesi del trattamento e quando viene aumentata la dose di uno dei medicinali.

### *Acido fusidico*

Il rischio di miopatia, compresa rabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico e statine. La somministrazione concomitante di questa associazione può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di entrambi i farmaci. Il meccanismo di questa interazione (che sia farmacodinamica, farmaceutica o entrambe) non è ancora noto. Sono stati segnalati casi di rabdomiolisi (compresi alcuni letali) in pazienti trattati con questa associazione.

Se il trattamento con acido fusidico è necessario, il trattamento con Cholib deve essere sospeso per l'intera durata del trattamento con acido fusidico (vedere anche paragrafo 4.4.).

### *Succo di pompelmo*

Il succo di pompelmo inibisce il CYP 3A4. Il consumo concomitante di grandi quantità (oltre 1 litro al giorno) di succo di pompelmo con la simvastatina ha determinato un aumento di 7 volte dell'esposizione plasmatica all'acido della simvastatina. Il consumo di 240 ml di succo di pompelmo al mattino con l'assunzione della simvastatina alla sera ha altresì determinato un aumento di 1,9 volte dell'esposizione plasmatica all'acido della simvastatina. Pertanto, il consumo di succo di pompelmo durante il trattamento con Cholib deve essere evitato.

### *Colchicina*

Sono stati segnalati casi di miopatia e di rabdomiolisi con la somministrazione concomitante di colchicina e simvastatina in pazienti affetti da insufficienza renale. Pertanto, si raccomanda un attento monitoraggio clinico in questa popolazione di pazienti durante il trattamento con colchicina e Cholib.

### *Antagonisti della vitamina K*

Il fenofibrato e la simvastatina intensificano gli effetti degli antagonisti della vitamina K e possono aumentare il rischio di sanguinamento. Si raccomanda di ridurre la dose di questi anticoagulanti orali di circa un terzo all'inizio del trattamento e successivamente di adeguarla gradualmente, se necessario, in base al monitoraggio di l'INR (rapporto internazionale normalizzato). L'INR deve essere determinato prima di iniziare il trattamento con Cholib e con sufficiente frequenza all'inizio della terapia per assicurare che non intervenga alcuna alterazione significativa del suo valore. Una volta documentato un INR stabile, il valore potrà essere monitorato agli intervalli abitualmente raccomandati per i pazienti trattati con questi anticoagulanti orali. Se la dose di Cholib viene modificata o il trattamento viene interrotto, occorre ripetere la stessa procedura. La terapia con Cholib non è stata associata a sanguinamento in pazienti che non assumono anticoagulanti.

### *Glitazoni*

Durante la somministrazione concomitante di fenofibrato e glitazoni sono stati segnalati alcuni casi reversibili di riduzione paradossa del colesterolo HDL. Pertanto, si raccomanda di monitorare il colesterolo HDL se Cholib viene somministrato insieme a un glitazione e di interrompere il trattamento con uno dei due farmaci nel caso in cui il livello di colesterolo HDL risulti eccessivamente basso.

### *Rifampicina*

Poiché la rifampicina è un induttore potente del CYP 3A4 che interferisce con il metabolismo della simvastatina, i pazienti sottoposti a terapia a lungo termine con rifampicina (ad es. trattamento della tubercolosi) possono incorrere in una perdita di efficacia della simvastatina. Nei volontari sani, l'esposizione plasmatica all'acido della simvastatina veniva ridotta del 93% con la somministrazione concomitante di rifampicina.

### Effetti sulla farmacocinetica di altri medicinali

Il fenofibrato e la simvastatina non sono inibitori o induttori del CYP 3A4. Pertanto, non si prevede che Cholib influisca sulle concentrazioni plasmatiche di sostanze metabolizzate dal CYP 3A4.

Il fenofibrato e la simvastatina non sono inibitori del CYP 2D6, del CYP 2E1 o del CYP 1A2. Il fenofibrato è un inibitore da debole a moderato del CYP 2C9 e un inibitore debole del CYP 2C19 e del CYP 2A6.

I pazienti trattati in concomitanza con Cholib e farmaci con un indice terapeutico stretto metabolizzati dal CYP 2C19, dal CYP 2A6 o in particolare dal CYP 2C9 devono essere mantenuti sotto stretto controllo; se necessario, si raccomanda l'adeguamento posologico di tali farmaci.

#### Interazione tra simvastatina e fenofibrato

Gli effetti della somministrazione ripetuta di fenofibrato sulla farmacocinetica di una o di più dosi di simvastatina sono stati valutati in due studi di piccole dimensioni (n=12) seguiti da uno più grande (n=85) in soggetti sani.

In uno studio, l'AUC dell'acido della simvastatina, uno dei principali metaboliti attivi della simvastatina, è risultata ridotta del 42% (IC al 90% 24%-56%) quando una singola dose di simvastatina 40 mg è stata associata alla somministrazione ripetuta di fenofibrato 160 mg. Nell'altro studio [Bergman et al, 2004] la co-somministrazione ripetuta di simvastatina 80 mg e fenofibrato 160 mg ha determinato una riduzione del 36% (IC al 90% 30%-42%) dell'AUC dell'acido della simvastatina. Nello studio di dimensioni più grandi è stata osservata una riduzione del 21% (IC al 90% 14%-27%) dell'AUC dell'acido della simvastatina dopo la co-somministrazione ripetuta di simvastatina 40 mg e fenofibrato 145 mg assunti alla sera. Questo dato non era significativamente diverso dalla riduzione del 29% (IC al 90% 22%-35%) dell'AUC dell'acido della simvastatina osservata quando la somministrazione concomitante è avvenuta a 12 ore di distanza: simvastatina 40 mg alla sera e fenofibrato 145 mg al mattino.

Non è stato studiato l'eventuale effetto del fenofibrato sugli altri metaboliti attivi della simvastatina.

L'esatto meccanismo di interazione non è noto. Nei dati clinici disponibili l'effetto sulla riduzione del colesterolo LDL non è stato considerato significativamente diverso rispetto alla simvastatina in monoterapia quando il colesterolo LDL è controllato al momento dell'inizio del trattamento.

La somministrazione ripetuta di simvastatina 40 o 80 mg, la dose massima registrata, non ha alterato i livelli plasmatici dell'acido fenofibrico allo stato stazionario.

Le raccomandazioni di prescrizione per le sostanze che interagiscono sono riassunte nella seguente tabella (vedere anche paragrafi 4.2 e 4.3).

Sostanze che interagiscono	Raccomandazioni di prescrizione
Potenti inibitori del CYP 3A4: Itraconazolo Ketoconazolo Fluconazolo Posaconazolo Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. nelfinavir) Nefazodone Cobicistat	Controindicate con Cholib
Danazol Ciclosporina	Controindicate con Cholib
Gemfibrozil, altre statine e fibrati	Controindicate con Cholib
Amiodarone Verapamil Diltiazem Amlodipina	Non superare una compressa di Cholib da 145 mg/20 mg al giorno, a meno che il beneficio clinico superi il rischio
Elbasvir Grazoprevir	Non superare una compressa di Cholib da 145 mg/20 mg al giorno.
Glecaprevir Pibrentasvir	Controindicati con Cholib

Sostanze che interagiscono	Raccomandazioni di prescizione
Niacina (acido nicotinico) ≥1 g/die	Evitare la somministrazione con Cholib a meno che il beneficio clinico superi il rischio Monitorare i pazienti per individuare la comparsa di segni e sintomi di dolore, dolorabilità o debolezza muscolare
Acido fusidico	I pazienti devono essere mantenuti sotto stretto controllo. Può essere presa in considerazione la sospensione temporanea del trattamento con Cholib.
Succo di pompelmo	Evitare durante il trattamento con Cholib
Antagonisti della vitamina K	Adeguare la dose di questi anticoagulanti orali in funzione del monitoraggio dell'INR
Glitazoni	Monitorare il colesterolo HDL e interrompere uno dei farmaci (glitazone o Cholib) se il valore è eccessivamente basso

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

###### *Cholib*

Poiché la simvastatina è controindicata durante la gravidanza (vedere di seguito), Cholib è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

###### *Fenofibrato*

Non sono disponibili dati adeguati riferiti all'uso del fenofibrato nel corso della gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato effetti embriotossici a dosi comprese nell'intervallo di tossicità per la madre (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pertanto, il fenofibrato va utilizzato in gravidanza solo dopo un'accurata valutazione del rapporto rischi/benefici.

###### *Simvastatina*

La simvastatina è controindicata durante la gravidanza. La sicurezza nelle donne in gravidanza non è stata determinata. Il trattamento della madre con simvastatina può ridurre i livelli fetali di mevalonato che è un precursore della biosintesi del colesterolo. Per questi motivi, la simvastatina non deve essere usata da donne in gravidanza, che intendono iniziare una gravidanza o per cui si sospetta una gravidanza. Il trattamento con simvastatina deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a quando sia stato determinato che la donna non è incinta.

##### Allattamento

Non è noto se il fenofibrato, la simvastatina e/o i loro metaboliti siano escreti del latte materno. Pertanto, Cholib è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

##### Fertilità

Negli animali sono stati osservati effetti reversibili sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati clinici sulla fertilità riferiti all'uso di Cholib.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il fenofibrato non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Raramente è stato segnalato capogiro nell'esperienza post-marketing con la simvastatina. Si deve tenere conto di questa reazione avversa quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari durante la terapia con Cholib.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse da farmaco segnalate più comunemente durante la terapia con Cholib sono creatinina ematica aumentata, infezione delle vie respiratorie superiori, conta piastrinica aumentata, gastroenterite e alanina amminotransferasi aumentata.

#### Tabella delle reazioni avverse

Durante quattro studi clinici in doppio cieco della durata di 24 settimane, 1.237 pazienti sono stati trattati in concomitanza con fenofibrato e simvastatina. In un'analisi raggruppata di questi quattro studi, il tasso di interruzione della terapia dovuta a reazioni avverse emergenti dal trattamento è stato del 5,0% (51 soggetti su 1012) dopo 12 settimane di trattamento con fenofibrato e simvastatina 145 mg/20 mg al giorno e dell'1,8% (4 soggetti su 225) dopo 12 settimane di trattamento con fenofibrato e simvastatina 145 mg/40 mg al giorno.

Le reazioni avverse emergenti dal trattamento segnalate in pazienti trattati in concomitanza con fenofibrato e simvastatina sono riportate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza.

Le reazioni avverse di Cholib sono compatibili con quelle note per i suoi due principi attivi: fenofibrato e simvastatina.

Le frequenze delle reazioni avverse sono classificate in base alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Reazioni avverse osservate con la somministrazione concomitante di fenofibrato e simvastatina (Cholib)

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Infezione delle vie respiratorie superiori, gastroenterite	Comune
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Conta delle piastrine aumentata	Comune
<b>Patologie epatobiliari</b>	Alanina amminotransferasi aumentata	Comune
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Dermatite ed eczema	Non comune
<b>Esami diagnostici</b>	Creatinina ematica aumentata (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)	Molto comune

#### Descrizione di alcune reazioni avverse

Creatinina ematica aumentata: il 10% dei pazienti ha manifestato un aumento della creatinina rispetto al basale, maggiore di 30 µmol/l, con l'associazione di fenofibrato e simvastatina rispetto al 4,4% con una statina in monoterapia. Lo 0,3% dei pazienti trattati con la terapia di associazione ha mostrato aumenti clinicamente rilevanti della creatinina fino a valori  $\geq 200$  µmol/l.

#### Ulteriori informazioni sui singoli principi attivi dell'associazione a dose fissa

Di seguito sono elencate altre reazioni avverse associate all'uso di medicinali contenenti simvastatina o fenofibrato, osservate nel corso di studi clinici e durante l'esperienza post-marketing, che potrebbero manifestarsi con Cholib. Le categorie di frequenza sono basate sulle informazioni disponibili nei riassunti delle caratteristiche del prodotto della simvastatina e del fenofibrato per l'UE.

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse (fenofibrato)	Reazioni avverse (simvastatina)	Frequenza
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Emoglobina ridotta Conta leucocitaria ridotta	Anemia	Raro
			Raro
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Ipersensibilità	Anafilassi	Raro
			Molto raro

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse (fenofibrato)	Reazioni avverse (simvastatina)	Frequenza
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Diabete mellito****	Non nota
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Insomnia Disturbo del sonno, compresi incubi, depressione	Molto raro Non nota
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea	Parestesia, capogiro, neuropatia periferica Compromissione della memoria/perdita di memoria	Non comune Raro Raro
		Miastenia gravis	Non nota
<b>Patologie dell'occhio</b>		Visione offuscata, compromissione della visione Miastenia gravis	Raro Non nota
<b>Patologie vascolari</b>	Tromboembolia (embolia polmonare, trombosi venosa profonda)*		Non comune
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Malattia polmonare interstiziale	Non nota
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Segni e sintomi gastrointestinali (dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, flatulenza) Pancreatite* Stipsi, dispepsia		Comune Non comune Raro
<b>Patologie epatobiliari</b>	Transaminasi aumentate Colelitiasi Complicazioni della colelitiasi (ad es. colecistite, colangite, colica biliare, ecc.)		Comune Non comune Non nota
		Aumento della gamma-glutamiltransferasi	Raro
		Epatite/ittero Insufficienza epatica	Molto raro
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Reazioni cutanee gravi (ad es. eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, ecc.) Ipersensibilità cutanea (ad es. eruzione cutanea, prurito, orticaria) Alopecia Reazioni di fotosensibilità	Sindrome da ipersensibilità*** Eruzioni lichenoidi da farmaco	Non nota Non comune Raro Raro Raro Molto raro

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse (fenofibrato)</b>	<b>Reazioni avverse (simvastatina)</b>	<b>Frequenza</b>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Patologie muscolari (ad es. mialgia, miosite, spasmi e debolezza muscolari)		Non comune
	Rabdomiolisi con o senza insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)		Raro
		Miopatia** Miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere paragrafo 4.4)	Raro
		Tendinopatia	Non nota
		Rottura muscolare	Molto raro
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Disfunzione sessuale		Non comune
		Disfunzione erettile	Non nota
		Ginecomastia	Molto raro
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Astenia	Raro
<b>Esami diagnostici</b>	Livello di omocisteina ematica aumentato (vedere paragrafo 4.4)*****		Molto comune
	Urea ematica aumentata		Raro
		Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Raro
		Livello di creatinfosfochinasi ematica aumentato	Raro
		Emoglobina glicosilata aumentata	Non nota
		Glucosio ematico aumentato	Non nota

#### Descrizione di alcune reazioni avverse

##### *Pancreatite*

\* Nello studio FIELD, uno studio randomizzato controllato con placebo condotto in 9795 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, è stato osservato un aumento statisticamente significativo dei casi di pancreatite nei pazienti trattati con fenofibrato rispetto a quelli trattati con placebo (0,8% rispetto a 0,5%; p=0,031).

##### *Tromboembolia*

\*Nello studio FIELD, sono stati segnalati un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di embolia polmonare (0,7% [32/4900 pazienti] nel gruppo del placebo rispetto all'1,1% [53/4895 pazienti] nel gruppo del fenofibrato; p=0,022) e un aumento statisticamente non significativo delle trombosi venose profonde (placebo 1,0% [48/4900 pazienti] rispetto al fenofibrato 1,4% [67/4895 pazienti]; p=0,074).

##### *Miopatia*

\*\* In uno studio clinico, si è manifestata comunemente miopatia nei pazienti trattati con simvastatina 80 mg/die rispetto ai pazienti trattati con simvastatina 20 mg/die (rispettivamente 1,0% e 0,02%).

### *Sindrome da ipersensibilità*

\*\*\* Raramente è stata segnalata una sindrome da ipersensibilità apparente che presentava alcune delle seguenti caratteristiche: angioedema, sindrome simil-lupoide, polimialgia reumatica, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, velocità di eritrosedimentazione (VES) aumentata, artrite e artralgia, orticaria, fotosensibilità, febbre, vampane, dispnea e malessere.

### *Diabete mellito*

\*\*\*\* Diabete mellito: i pazienti a rischio (glucosio a digiuno da 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC >30 kg/m<sup>2</sup>, trigliceridi aumentati, ipertensione) devono essere monitorati clinicamente e biochimicamente secondo le linee guida nazionali.

### *Livello di omocisteina ematica aumentato*

\*\*\*\*\* Nello studio FIELD, l'aumento medio del livello di omocisteina ematica in pazienti trattati con fenofibrato era di 6,5 µmol/l ed era reversibile con l'interruzione del trattamento.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

### *Cholib*

Non è noto un antidoto specifico. In caso di sospetto di sovradosaggio, occorre fornire un trattamento sintomatico e misure di supporto appropriate.

### *Fenofibrato*

Sono stati segnalati solo casi aneddotici di sovradosaggio di fenofibrato. Nella maggior parte dei casi non sono stati segnalati sintomi di sovradosaggio. Il fenofibrato non può essere eliminato con l'emodialisi.

### *Simvastatina*

Sono stati segnalati alcuni casi di sovradosaggio di simvastatina; la dose massima assunta è stata di 3,6 g. Tutti i pazienti si sono ripresi senza conseguenze. Non vi è un trattamento specifico in caso di sovradosaggio. In tal caso, occorre adottare misure sintomatiche e di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: sostanze lipido-modificanti, inibitori della HMG-CoA reduttasi in associazione con altre sostanze lipido-modificanti, codice ATC: C10BA04

### Meccanismo d'azione

#### *Fenofibrato*

Il fenofibrato è un derivato dell'acido fibrino i cui effetti lipido-modificanti riferiti nell'uomo sono mediati dall'attivazione del recettore attivato della proliferazione perossisomiale di tipo alfa (PPAR $\alpha$ ).

Attraverso l'attivazione del PPAR $\alpha$ , il fenofibrato attiva la produzione della lipoproteina lipasi e riduce la produzione di apoproteina CIII. L'attivazione del PPAR $\alpha$  induce inoltre un aumento della sintesi delle apoproteine AI e AII.

#### *Simvastatina*

La simvastatina, che è un lattice inattivo, viene idrolizzata nel fegato nella corrispondente forma attiva beta-idrossiacida che esercita una potente attività di inibizione della HMG-CoA reduttasi

(3 idrossi-3 metilglutaril CoA reduttasi). Questo enzima catalizza la conversione di HMG-CoA in mevalonato, una fase precoce e limitante della biosintesi del colesterolo.

#### *Cholib:*

Cholib contiene fenofibrato e simvastatina, che possiedono meccanismi d'azione diversi come descritto sopra.

#### Effetti farmacodinamici

##### *Fenofibrato*

Studi condotti con il fenofibrato sulle frazioni di lipoproteine mostrano diminuzioni del colesterolo LDL e VLDL. I livelli di colesterolo HDL sono spesso aumentati. I trigliceridi LDL e VLDL sono ridotti. L'effetto generale è una diminuzione del rapporto tra le lipoproteine a bassa e a bassissima densità e le lipoproteine ad alta densità.

Il fenofibrato ha anche un effetto uricosurico, che determina una riduzione dei livelli di acido urico di circa il 25%.

##### *Simvastatina*

La simvastatina ha mostrato di ridurre le concentrazioni di colesterolo LDL sia normali che elevate. Le LDL si formano delle proteine a bassissima densità (VLDL) e vengono catabolizzate prevalentemente dal recettore delle LDL ad alta affinità. Il meccanismo di riduzione delle LDL della simvastatina potrebbe comportare sia la riduzione della concentrazione di colesterolo VLDL che l'induzione del recettore delle LDL, determinando una diminuzione della produzione e un aumento del catabolismo del colesterolo LDL. Anche l'apolipoproteina B viene sostanzialmente ridotta durante il trattamento con simvastatina. La simvastatina aumenta inoltre moderatamente il colesterolo HDL e riduce i TG plasmatici. A seguito di queste variazioni, vengono ridotti i rapporti tra colesterolo totale e colesterolo HDL e tra colesterolo LDL e colesterolo HDL.

#### *Cholib*

I rispettivi effetti della simvastatina e del fenofibrato sono complementari.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Cholib*

Nel programma clinico sono stati condotti quattro studi clinici cardine.

Complessivamente, 7.583 soggetti affetti da dislipidemia mista sono stati arruolati in un periodo di run-in di 6 settimane con trattamento a base di statine. Di questi, 2.474 soggetti sono stati randomizzati al trattamento per 24 settimane; 1.237 soggetti sono stati trattati con fenofibrato e simvastatina e 1.230 soggetti sono stati trattati con una statina in monoterapia; tutti i farmaci sono stati somministrati alla sera.

Tipo e dose di statina usati:

		<b>Dalla settimana 0 alla settimana 12</b>		<b>Dalla settimana 12 alla settimana 24</b>	
<b>Studi o</b>	<b>Run-in di 6 settimane con statina</b>	<b>Statina in monoterapia</b>	<b>Associazione di fenofibrato/ simvastatina</b>	<b>Statina in monoterapia</b>	<b>Associazione di fenofibrato/ simvastatina</b>
<b>0501</b>	simvastatina 20 mg	simvastatina 40 mg	simvastatina 20 mg	simvastatina 40 mg	simvastatina 40 mg
<b>0502</b>	simvastatina 40 mg	simvastatina 40 mg	simvastatina 40 mg	simvastatina 40 mg	simvastatina 40 mg
<b>0503</b>	atorvastatina 10 mg	atorvastatina 10 mg	simvastatina 20 mg	atorvastatina 20 mg	simvastatina 40 mg
<b>0504</b>	pravastatina 40 mg	pravastatina 40 mg	simvastatina 20 mg	pravastatina 40 mg	simvastatina 40 mg

### *Cholib 145/40*

Nello studio 0502 è stata valutata una dose costante di associazione di fenofibrato-simvastatina e di una statina di confronto per l'intero periodo in doppio cieco di 24 settimane. Il criterio di efficacia primario era la superiorità dell'associazione fenofibrato 145 mg e simvastatina 40 mg rispetto a simvastatina 40 mg in termini di riduzione dei trigliceridi e del colesterolo LDL e di aumento del colesterolo HDL a 12 settimane.

A 12 settimane e a 24 settimane l'associazione di fenofibrato 145 mg e simvastatina 40 mg (F145/S40) ha mostrato superiorità rispetto a S40 in termini di riduzione dei trigliceridi e di aumento del colesterolo HDL.

L'associazione F145/S40 ha mostrato superiorità rispetto a S40 in termini di riduzione del colesterolo LDL solo a 24 settimane, da una riduzione aggiuntiva non significativa dell'1,2% del colesterolo LDL a 12 settimane a una riduzione statisticamente significativa del 7,2% a 24 settimane.

<b>Variazione percentuale di trigliceridi, colesterolo LDL e colesterolo HDL dal basale a 12 e a 24 settimane</b> <b>Campione di soggetti per Full Analysis Set</b>				
<b>Parametro lipidico (mmol/l)</b>	<b>Feno 145+Simva 40 (N=221)</b>	<b>Simva 40 (N=219)</b>	<b>Confronto tra i trattamenti*</b>	<b>Valore P</b>
<b>Dopo 12 settimane</b>	<b>Variazione media % (DS)</b>			
Trigliceridi	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
Colesterolo LDL	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
Colesterolo HDL	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
<b>Dopo 12 settimane</b>	<b>Variazione media % (DS)</b>			
Trigliceridi	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
Colesterolo LDL	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
Colesterolo HDL	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

\*Il confronto tra i trattamenti consiste nella differenza tra le medie dei minimi quadrati per Feno 145 + Simva 40 e Simva 40, nonché nel corrispondente IC al 95%.

Nella seguente tabella sono presentati i risultati dei parametri biologici di interesse a 24 settimane. F145/S40 ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa per tutti i parametri eccetto l'aumento di ApoA1.

<b>ANCOVA (analisi di covarianza) della variazione percentuale di colesterolo totale, colesterolo non HDL, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI e fibrinogeno dal basale a 24 settimane - campione di soggetti per Full Analysis Set</b>					
<b>Parametro</b>	<b>Gruppo di trattamento</b>	<b>N</b>	<b>Medie (DS)</b>	<b>Confronto tra i trattamenti*</b>	<b>Valore P</b>
<b>Colesterolo totale (mmol/l)</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-4,95 (18,59) 1,69 (20,45)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
<b>Colesterolo non HDL (mmol/l)</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-7,62 (23,94) 2,52 (26,42)	-10,33 (-14,94; -5,72)	<0,001
<b>Apo AI (g/l)</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	5,79 (15,96) 4,02 (13,37)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084
<b>Apo B (g/l)</b>	Feno 145 +	204	-2,95 (21,88)		

ANCOVA (analisi di covarianza) della variazione percentuale di colesterolo totale, colesterolo non HDL, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI e fibrinogeno dal basale a 24 settimane - campione di soggetti per Full Analysis Set					
Parametro	Gruppo di trattamento	N	Medie (DS)	Confronto tra i trattamenti*	Valore P
	Simva 40 Simva 40	194	6,04 (26,29)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
Apo B/Apo AI	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
Fibrinogeno* (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

\*Il confronto tra i trattamenti consiste nella differenza tra le medie dei minimi quadrati per Feno 145 + Simva 40 e Simva 40, nonché nel corrispondente IC al 95%. DS (deviazione standard)

### *Cholib 145/20*

Nello studio 0501 sono state valutate 2 dosi diverse di associazione di fenofibrato-simvastatina rispetto a simvastatina 40 mg per un periodo in doppio cieco di 24 settimane. Il criterio di efficacia primario era la superiorità dell'associazione fenofibrato 145 mg e simvastatina 20 mg rispetto a simvastatina 40 mg in termini di riduzione dei trigliceridi e di aumento del colesterolo HDL e di non inferiorità per la riduzione del colesterolo LDL a 12 settimane.

Variazione percentuale media dal basale a 12 settimane Campione di soggetti per Full Analysis Set				
Parametro	Feno 145 + Simva 20 (N=493) Media (DS)	Simva 40 (N=505) Media (DS)	Confronto tra i trattamenti*	Valore P
TG (mmol/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
Colesterolo LDL (mmol/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	NA
Colesterolo HDL (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
Colesterolo totale (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Colesterolo non HDL (mmol/l)	-9,79 (21,32)	-9,79 (20,14)	-0,11 (-2,61; 2,39)	0,931
Apo AI (g/l)	3,97 (13,15)	0,94 (13,03)	2,98 (1,42; 4,55)	<0,001
Apo B (g/l)	-6,52 (21,12)	-7,97 (17,98)	1,22 (-1,19; 3,63)	0,320
Apo B/Apo AI	-8,49 (24,42)	-7,94 (18,96)	-0,73 (-3,44; 1,97)	0,595
Fibrinogeno (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	<0,001

\*Confronto tra i trattamenti: differenza tra le medie dei minimi quadrati per Feno 145 + Simva 20 e Simva 40, nonché intervallo di confidenza al 95% associato

Dopo le prime 12 settimane di trattamento, l'associazione di fenofibrato 145 mg e simvastatina 20 mg ha mostrato superiorità rispetto a simvastatina 40 mg in termini di riduzione dei trigliceridi e di aumento del colesterolo HDL, ma non ha soddisfatto i criteri di non inferiorità per il colesterolo LDL. L'associazione di fenofibrato 145 mg e simvastatina 20 mg ha dimostrato superiorità statisticamente significativa in termini di aumento dell'apoA1 e di diminuzione del fibrinogeno rispetto a simvastatina 40 mg.

### *Studio di supporto*

Lo studio sui lipidi ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, Azione per controllare il rischio cardiovascolare nel diabete) era uno studio randomizzato, controllato con placebo, condotto in 5.518 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, trattati con fenofibrato in

aggiunta a simvastatina. La terapia con fenofibrato e simvastatina non ha mostrato differenze significative rispetto alla simvastatina in monoterapia per quanto riguarda l'endpoint composito primario di infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e morte cardiovascolare (rapporto di rischio [HR] 0,92; IC al 95% 0,79-1,08, p=0,32; riduzione assoluta del rischio: 0,74%). Nel sottogruppo pre-specificato di pazienti dislipidemici, ovvero quelli nel terzile inferiore del colesterolo HDL ( $\leq 34$  mg/dl o 0,88 mmol/l) e nel terzile superiore dei TG ( $\geq 204$  mg/dl o 2,3 mmol/l) al basale, la terapia con fenofibrato e simvastatina ha mostrato una riduzione relativa del 31% rispetto alla simvastatina in monoterapia per quanto riguarda l'endpoint composito primario (rapporto di rischio [HR] 0,69; IC al 95% 0,49-0,97, p=0,03; riduzione assoluta del rischio: 4,95%). Un'altra analisi dei sottogruppi pre-specificata ha identificato un'interazione trattamento-sesso statisticamente significativa (p=0,01) indicativa di un possibile beneficio terapeutico del trattamento di associazione negli uomini (p=0,037) ma un rischio potenzialmente più elevato per l'endpoint primario nelle donne trattate con la terapia di associazione rispetto alla simvastatina in monoterapia (p=0,069). Questo effetto non è stato osservato nel sottogruppo di pazienti dislipidemici citato in precedenza, ma non è stata neanche riscontrata una chiara evidenza di beneficio nelle donne dislipidemiche trattate con fenofibrato e simvastatina; non è possibile escludere un possibile effetto dannoso in questo sottogruppo.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Cholib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la dislipidemia combinata (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

I rapporti delle medie geometriche e gli IC al 90% per il confronto di AUC, AUC(0-t) e Cmax dei metaboliti attivi, acido fenofibrico e acido della simvastatina, dell'associazione a dose fissa Cholib 145 mg/20 mg compresse e della somministrazione concomitante delle compresse separate di fenofibrato da 145 mg e di simvastatina da 20 mg usate nel programma clinico rientravano tutti nell'intervallo di bioequivalenza 80-125%.

La media geometrica del livello plasmatico massimo ( $C_{\max}$ ) del composto di partenza inattivo simvastatina era di 2,7 ng/ml per l'associazione a dose fissa Cholib 145 mg/20 mg compresse e di 3,9 ng/ml per la somministrazione concomitante delle compresse separate di fenofibrato da 145 mg e di simvastatina da 20 mg usate nel programma clinico.

I rapporti delle medie geometriche e gli IC al 90% per il confronto dell'esposizione plasmatica (AUC e AUC[0-t]) alla simvastatina dopo la somministrazione dell'associazione a dose fissa di Cholib 145 mg/20 mg compresse e dopo la somministrazione delle compresse separate di fenofibrato da 145 mg e di simvastatina da 20 mg usate nel programma clinico rientravano nell'intervallo di bioequivalenza 80-125%.

#### Assorbimento

Le concentrazioni plasmatiche massime ( $C_{\max}$ ) di fenofibrato si raggiungono da 2 a 4 ore dopo la somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche sono stabili durante il trattamento continuato in qualsiasi individuo.

Il fenofibrato è insolubile in acqua e deve essere assunto con cibo per facilitare l'assorbimento. L'uso di fenofibrato micronizzato e della tecnologia NanoCrystal® per la formulazione della compressa di fenofibrato da 145 mg ne migliora l'assorbimento.

Contrariamente alle formulazioni precedenti di fenofibrato, la concentrazione plasmatica massima e l'esposizione complessiva di questa formulazione è indipendente dall'assunzione di cibo.

Uno studio condotto per valutare gli effetti degli alimenti sulla somministrazione di questa formulazione in compressa da 145 mg di fenofibrato a volontari sani di entrambi i sessi, a digiuno e

dopo un pasto ad alto contenuto di grassi, ha indicato che l'esposizione (AUC e C<sub>max</sub>) all'acido fenofibrico non è influenzata dal cibo.

Pertanto, il fenofibrato in Cholib può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Studi di farmacocinetica successivi alla somministrazione di una dose singola e al trattamento continuato hanno dimostrato che il farmaco non si accumula.

La simvastatina è un lattone inattivo che viene prontamente idrolizzato in vivo nella corrispondente forma beta-idrossiacida, un potente inibitore della HMG-CoA reduttasi. L'idrolisi avviene prevalentemente nel fegato; l'idrolisi nel plasma umano è molto lenta.

La simvastatina è ben assorbita e viene sottoposta a un'estesa estrazione epatica di primo passaggio. L'estrazione epatica è dipendente dall'entità del flusso ematico a livello del fegato. Il fegato è la sede primaria di azione della forma attiva. La disponibilità del beta-idrossiacido nella circolazione sistemica a seguito di una dose orale di simvastatina è risultata essere minore del 5% della dose. La concentrazione plasmatica massima degli inibitori attivi viene raggiunta circa 1-2 ore dopo la somministrazione di simvastatina. L'assunzione concomitante di alimenti non influenza l'assorbimento.

La farmacocinetica di dosi singole e multiple di simvastatina ha mostrato che non vi è alcun accumulo del farmaco dopo dosi multiple.

#### Distribuzione

L'acido fenofibrico si lega ampiamente all'albumina plasmatica (oltre il 99%).

La simvastatina e il suo metabolita attivo sono legati alle proteine in misura >95%.

#### Biotrasformazione ed eliminazione

Dopo la somministrazione orale, il fenofibrato viene rapidamente idrolizzato dalle esterasi nel metabolita attivo acido fenofibrico. Nel plasma non si rileva fenofibrato immodificato. Il fenofibrato non è un substrato del CYP 3A4. Non avviene metabolismo microsomiale a livello epatico.

Il farmaco è escreto principalmente nelle urine. Praticamente tutto il farmaco viene eliminato entro 6 giorni. Il fenofibrato è escreto principalmente in forma di acido fenofibrico e del suo glucuronide coniugato. Nei pazienti anziani la clearance plasmatica totale apparente dell'acido fenofibrico non si modifica.

Studi di farmacocinetica successivi alla somministrazione di una dose singola e al trattamento continuato hanno dimostrato che il farmaco non si accumula. L'acido fenofibrico non viene eliminato con l'emodialisi.

Emivita plasmatica media: l'emivita di eliminazione plasmatica dell'acido fenofibrico è di circa 20 ore.

La simvastatina è un substrato del CYP 3A4 e del trasportatore di efflusso della BCRP. La simvastatina viene attivamente trasportata negli epatociti dal trasportatore OATP1B1. I principali metaboliti della simvastatina presenti nel plasma umano sono il beta-idrossiacido e altri quattro metaboliti attivi. Dopo una dose orale di simvastatina radioattiva nell'uomo, il 13% della radioattività è stato escreto nelle urine e il 60% nelle feci entro 96 ore. La quantità rinvenuta nelle feci rappresenta gli equivalenti del medicinale assorbito escreti nella bile e il medicinale non assorbito. Dopo l'iniezione endovenosa del metabolita beta-idrossiacido, la sua emivita media è stata di 1,9 ore. Solo un valore medio dello 0,3% della dose endovenosa è stato escreto nelle urine come inibitori.

Gli effetti della somministrazione ripetuta di fenofibrato sulla farmacocinetica di una o di più dosi di simvastatina sono stati valutati in due studi di piccole dimensioni (n=12) seguiti da uno più grande (n=85) in soggetti sani.

In uno studio, l'AUC dell'acido della simvastatina, uno dei principali metaboliti attivi della simvastatina, è risultata ridotta del 42% (IC al 90% 24%-56%) quando una singola dose di simvastatina 40 mg è stata associata alla somministrazione ripetuta di fenofibrato 160 mg. Nell'altro studio [Bergman et al, 2004] la co-somministrazione ripetuta di simvastatina 80 mg e fenofibrato 160 mg ha determinato una riduzione del 36% (IC al 90% 30%-42%) dell'AUC dell'acido della simvastatina. Nello studio di dimensioni più grandi è stata osservata una riduzione del 21% (IC al 90% 14%-27%) dell'AUC dell'acido della simvastatina dopo la co-somministrazione ripetuta di simvastatina 40 mg e fenofibrato 145 mg assunti alla sera. Questo dato non era significativamente diverso dalla riduzione del 29% (IC al 90% 22%-35%) dell'AUC dell'acido della simvastatina osservata quando la somministrazione concomitante è avvenuta a 12 ore di distanza: simvastatina 40 mg alla sera e fenofibrato 145 mg al mattino.

Non è stato studiato l'eventuale effetto del fenofibrato sugli altri metaboliti attivi della simvastatina.

L'esatto meccanismo di interazione non è noto. Nei dati clinici disponibili l'effetto sulla riduzione del colesterolo LDL non è stato considerato significativamente diverso rispetto alla simvastatina in monoterapia quando il colesterolo LDL è controllato al momento dell'inizio del trattamento.

La somministrazione ripetuta di simvastatina 40 o 80 mg, la dose massima registrata, non ha alterato i livelli plasmatici dell'acido fenofibrico allo stato stazionario.

#### Popolazioni speciali

I portatori dell'allele c.521T>C del gene SLCO1B1 presentano una minore attività di OATP1B1. L'esposizione media (AUC) del metabolita attivo principale, l'acido della simvastatina, è del 120% nei portatori eterozigoti dell'allele C (CT) e del 221% nei portatori omozigoti dell'allele C (CC) rispetto ai pazienti con il genotipo più comune (TT). L'allele C ha una frequenza del 18% nella popolazione europea. Nei pazienti con polimorfismo del gene SLCO1B1 esiste il rischio di maggiore esposizione alla simvastatina, che potrebbe determinare un aumento del rischio di rabiomiolisi (vedere paragrafo 4.4).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non sono stati effettuati studi preclinici con l'associazione a dose fissa Cholib.

#### *Fenofibrato*

Studi di tossicità acuta non hanno prodotto informazioni rilevanti sulla tossicità specifica del fenofibrato.

In uno studio non clinico della durata di tre mesi condotto nel ratto con somministrazione orale di acido fenofibrico, il metabolita attivo del fenofibrato, sono state osservate tossicità per i muscoli scheletrici (in particolare quelli ricchi di miofibre di tipo I a ossidazione lenta) e degenerazione cardiaca, anemia e riduzione del peso corporeo a livelli di esposizione  $\geq 50$  volte l'esposizione nell'uomo per la tossicità scheletrica e  $> 15$  volte per la cardiomiotossicità.

In cani trattati per 3 mesi a esposizioni circa 7 volte superiori all'AUC clinica si sono verificati casi reversibili di ulcere ed erosioni nel tratto gastrointestinale.

Gli studi sulla mutagenicità del fenofibrato hanno dato risultati negativi.

Nel corso di studi di carcinogenicità in ratti e topi sono stati osservati tumori epatici attribuibili alla proliferazione dei perossisomi. Queste alterazioni sono specifiche per i piccoli roditori e non sono state osservate in altre specie animali a livelli di dose simili. Ciò non ha rilevanza per l'uso terapeutico negli esseri umani.

Studi in topi, ratti e conigli non hanno rivelato alcun effetto teratogeno. Sono stati osservati effetti embriotossici a dosi comprese nell'intervallo di tossicità per la madre. A dosi elevate sono stati osservati prolungamento del periodo di gestazione e difficoltà durante il parto.

Non sono stati riscontrati effetti sulla fertilità nel corso di studi non clinici sulla tossicità per la riproduzione condotti con il fenofibrato. Tuttavia in uno studio di tossicità a dosi ripetute sull'acido fenofibrato somministrato a cani in giovane età sono stati osservati ipospermia reversibile e vacuolazione testicolare nonché immaturità degli ovai.

#### *Simvastatina*

Sulla base di studi animali convenzionali di farmacodinamica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e carcinogenicità, non vi sono altri rischi per il paziente rispetto a quelli che possono essere attesi sulla base del meccanismo farmacologico. Alle dosi massime tollerate nel ratto e nel coniglio, la simvastatina non ha prodotto malformazioni fetali, e non ha avuto effetti sulla fertilità, sulla funzione riproduttiva o sullo sviluppo neonatale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Butildrossianisolo (E320)  
Lattosio monoidrato  
Sodio laurilsolfato  
Amido, pregelatinizzato (di mais)  
Sodio docusato  
Saccarosio  
Acido citrico monoidrato (E330)  
Ipromellosa (E464)  
Crosppovidone (E1202)  
Magnesio stearato (E572)  
Cellulosa microcristallina silicificata (composta da cellulosa microcristallina e silice colloidale anidra)  
Acido ascorbico (E300)

#### Rivestimento con film:

Alcool polivinilico, parzialmente idrolizzato (E1203)  
Diossido di titanio (E171)  
Talco (E553b)  
Lecitina (derivata dalla soia [E322])  
Gomma di xantano (E415)  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Giallo tramonto FCF (E110)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in alluminio/alluminio

Confezioni: 10, 30 e 90 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Viatris Healthcare Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

Dublin

Irlanda

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/866/001-002

EU/1/13/866/005

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 26 Agosto 2013

Data del rinnovo più recente: 16 Maggio 2018

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Cholib 145 mg/40 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Una compressa rivestita con film contiene 145 mg di fenofibrato e 40 mg di simvastatina.

### Eccipienti con effetto noto:

Una compressa rivestita con film contiene 194,7 mg di lattosio (monoidrato), 145 mg di saccarosio e 0,8 mg di lecitina (derivata dalla soia [E322]).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film ovale, biconvessa, di colore rosso mattone, con bordi smussati e la scritta 145/40 incisa su un lato. Le dimensioni del diametro sono approssimativamente di 19,3 x 9,3 mm e il peso della compressa è di circa 840 mg.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Cholib è indicato come terapia aggiuntiva alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti adulti a elevato rischio cardiovascolare affetti da dislipidemia mista per ridurre i trigliceridi e aumentare i livelli di colesterolo HDL quando i livelli di colesterolo LDL sono adeguatamente controllati con la dose corrispondente di simvastatina in monoterapia.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Prima di prendere in considerazione la terapia a base di Cholib, devono essere adeguatamente trattate le cause secondarie di iperlipidemia, come ad esempio forme non controllate di diabete mellito di tipo 2, ipotiroidismo, sindrome nefrotica, disproteinemia, epatopatia ostruttiva, trattamento farmacologico (quali estrogeni orali) e alcolismo e i pazienti devono essere messi a dieta standard per la riduzione del colesterolo e dei trigliceridi, che deve essere proseguita durante il trattamento.

#### Posologia

La dose raccomandata è una compressa al giorno. Deve essere evitato il succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

La risposta alla terapia deve essere monitorata determinando i valori lipidici sierici (colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi).

#### *Pazienti anziani ( $\geq 65$ anni di età)*

Non è necessario un adeguamento della dose. È raccomandata la dose abituale, eccetto nei casi di funzionalità renale ridotta con velocità di filtrazione glomerulare stimata  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, in cui Cholib è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

#### *Pazienti con danno renale*

Cholib è controindicato nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave, la cui velocità di filtrazione glomerulare stimata è  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vedere paragrafo 4.3).

Cholib deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale lieve, la cui velocità di filtrazione glomerulare stimata è compresa tra 60 e 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vedere paragrafo 4.4).

#### *Pazienti con compromissione epatica*

Cholib non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica, pertanto è controindicato in questa popolazione (vedere paragrafo 4.3).

#### *Popolazione pediatrica*

Cholib è controindicato nei bambini e negli adolescenti fino a 18 anni di età (vedere paragrafo 4.3).

#### Terapia concomitante

In pazienti che assumono in modo concomitante Cholib e medicinali contenenti elbasvir o grazoprevir la dose di simvastatina non deve superare 20 mg/die (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### Modo di somministrazione

Ogni compressa deve essere deglutita intera con un bicchiere d'acqua. Le compresse non devono essere rotte o masticate e possono essere assunte con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi, alle arachidi, alla soia o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere anche paragrafo 4.4)
- Accertata fotoallergia o reazione fototossica durante il trattamento con fibrati o ketoprofene
- Epatopatia in atto o aumenti persistenti inesplicabili delle transaminasi sieriche
- Colecistopatia accertata
- Pancreatite cronica o acuta fatta eccezione per la pancreatite acuta dovuta a grave ipertrigliceridemia
- Insufficienza renale da moderata a grave (velocità di filtrazione glomerulare stimata <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (agenti che aumentano l'AUC approssimativamente di 5 volte o più) (per es., itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (per es., nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodone e medicinali contenenti cobicistat) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
- Somministrazione concomitante di gemfibrozil, ciclosporina o danazolo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
- Somministrazione concomitante di glecaprevir, pibrentasvir, elbasvir o grazoprevir (vedere paragrafo 4.5)
- Popolazione pediatrica (età inferiore ai 18 anni)
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Anamnesi personale di miopia e/o rabdomiolisi con statine e/o fibrati oppure aumento confermato della creatinfosfochinasi oltre 5 volte il limite superiore della norma (ULN) durante un trattamento precedente a base di statine (vedere paragrafo 4.4)
- Somministrazione concomitante di amiodarone, verapamil, amlodipina o diltiazem (vedere paragrafo 4.5)

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Muscoli

In associazione alla somministrazione di sostanze ipolipidemizzanti, quali i fibrati e le statine, sono stati segnalati casi di tossicità muscolo-scheletrica, compresi rari casi di rabdomiolisi con o senza insufficienza renale. Il rischio di miopia con le statine e i fibrati è correlato alla dose di ciascun componente e alla natura del fibrato.

### *Funzionalità ridotta delle proteine di trasporto*

La funzionalità ridotta delle proteine di trasporto epatiche OATP può aumentare l'esposizione sistemica alla simvastatina ed aumentare il rischio di miopia e rabbdomiolisi. In seguito all'inibizione dovuta all'effetto di medicinali che determinano interazione (ad es. ciclosporina) o in pazienti portatori del genotipo SLCO1B1 c.521T>C può svilupparsi funzionalità ridotta.

I pazienti portatori dell'allele del gene SLCO1B1 (c.521T>C), che codifica per una proteina OATP1B1 meno attiva, presentano una maggiore esposizione sistemica alla simvastatina e un maggior rischio di miopia. Il rischio di miopia correlato a una dose elevata (80 mg) di simvastatina è in genere dell'1%, senza test genetico. In base ai risultati dello studio SEARCH, i portatori dell'allele omozigote C (detto anche CC) trattati con 80 mg presentano un rischio di miopia del 15% entro un anno, mentre il rischio nei portatori dell'allele C eterozigote (CT) è dell'1,5%. Questo rischio è dello 0,3% nei pazienti con il genotipo più comune (TT) (vedere paragrafo 5.2).

### *Miopia necrotizzante immuno-mediata (IMNM)*

Vi sono state segnalazioni rare di miopia necrotizzante immuno-mediata (*Immune-Mediated Necrotizing Myopathy*, IMNM), una miopia autoimmune, associata all'impiego di statine. L'IMNM è caratterizzata da: debolezza muscolare prossimale e un aumento dei livelli sierici di creatin chinasi, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine; positività per gli anticorpi anti-HMG CoA reduttasi; biopsia muscolare che mostra una miopia necrotizzante; miglioramento con agenti immunosoppressori. Possono essere necessari ulteriori test neuromuscolari e sierologici. Può essere necessario il trattamento con agenti immunosoppressori. Considerare attentamente il rischio di IMNM prima di iniziare il trattamento con un'altra statina. Se viene iniziata la terapia con un'altra statina, monitorare l'eventuale comparsa di segni e sintomi di IMNM.

### *Misure per la riduzione del rischio di miopia causata da interazioni farmacologiche*

Il rischio di tossicità muscolare può risultare maggiore se Cholib viene somministrato insieme a un altro fibrato, una statina, niacina, acido fusidico o altre sostanze specifiche concomitanti (per interazioni specifiche, vedere paragrafo 4.5). I medici che prendono in considerazione una terapia di associazione con Cholib e dosi lipido-modificanti ( $\geq 1$  g/die) di niacina (acido nicotinico) o medicinali contenenti niacina devono sopesare attentamente i benefici e i rischi potenziali, nonché monitorare accuratamente la comparsa di eventuali segni e sintomi di dolore, dolorabilità o debolezza muscolare, in particolare durante i primi mesi del trattamento e quando viene aumentata la dose di uno dei medicinali.

Il rischio di miopia e rabbdomiolisi è significativamente aumentato dall'uso concomitante di simvastatina e potenti inibitori del (CYP) 3A4 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

La simvastatina è un substrato del trasportatore di efflusso della proteina della resistenza del cancro al seno (Breast Cancer Resistant Protein, BCRP). La somministrazione concomitante di inibitori della BCRP (per es., elbasvir e grazoprevir) può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina e un maggior rischio di miopia, pertanto occorre considerare un aggiustamento della dose di simvastatina in base alla dose prescritta. La somministrazione concomitante di elbasvir e grazoprevir e simvastatina non è stata studiata, pertanto la dose di simvastatina non deve superare 20 mg al giorno nei pazienti che assumono in modo concomitante il farmaco e medicinali contenenti elbasvir o grazoprevir (vedere paragrafo 4.5).

Il rischio di miopia è aumentato da alti livelli plasmatici di attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi (cioè, livelli plasmatici elevati di simvastatina e acido di simvastatina) che possono essere dovuti, in parte, alle interazioni dei farmaci che interferiscono con il metabolismo della simvastatina e/o con le vie dei trasportatori (vedere paragrafo 4.5).

Cholib non deve essere somministrato assieme all'acido fusidico. Sono stati segnalati casi di rabdomiolisi (compresi alcuni letali) in pazienti trattati con una statina in associazione con acido fusidico (vedere paragrafo 4.5). In pazienti per i quali l'uso di acido fusidico sistemico è considerato essenziale, il trattamento con la statina deve essere sospeso per l'intera durata del trattamento con acido fusidico. Il paziente deve essere informato di rivolgersi immediatamente al medico in caso di sintomi di debolezza, dolore o dolorabilità muscolare.

La terapia a base di statina può essere re-introdotta sette giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico. In circostanze eccezionali, ove sia necessaria una terapia prolungata a base di acido fusidico sistemico, ad esempio per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di somministrare insieme Cholib e l'acido fusidico deve essere presa in considerazione esclusivamente caso per caso e sotto attento controllo medico.

#### *Misurazione della creatinchinasi*

La creatinchinasi non deve essere misurata dopo un intenso esercizio fisico o in presenza di qualsiasi causa alternativa plausibile di aumento della creatinchinasi perché ciò rende difficile l'interpretazione dei valori. Se i livelli di creatinchinasi sono significativamente elevati al basale ( $>5$  volte l'ULN), i risultati devono essere confermati misurando nuovamente i valori nei 5-7 giorni successivi.

#### *Prima del trattamento*

Tutti i pazienti che iniziano la terapia o quelli la cui dose di simvastatina viene aumentata devono essere informati del rischio di miopatia e istruiti a riferire immediatamente qualsiasi dolore, dolorabilità o debolezza muscolare inesplicabile.

Usare cautela nei pazienti con fattori predisponenti alla rabdomiolisi. Per stabilire un valore basale di riferimento, il livello di creatinchinasi deve essere misurato prima di iniziare un trattamento nelle seguenti situazioni:

- Anziani  $\geq 65$  anni di età
- Sesso femminile
- Danno renale
- Ipotiroidismo non controllato
- Ipoalbuminemia
- Anamnesi personale o familiare di disturbi muscolari ereditari
- Anamnesi remota di tossicità muscolare con una statina o un fibrato
- Abuso di alcool

In queste situazioni, il rischio del trattamento deve essere valutato rispetto al possibile beneficio ed è raccomandato il monitoraggio clinico.

Per stabilire un valore basale di riferimento, devono essere misurati i livelli di creatinfosfochinasi ed è raccomandato il monitoraggio clinico.

Se un paziente ha manifestato in precedenza un disturbo muscolare durante l'uso di un fibrato o di una statina, il trattamento con un altro farmaco della stessa classe deve essere iniziato solo con cautela. Se i livelli di creatinchinasi sono significativamente elevati al basale ( $>5$  volte l'ULN), il trattamento non deve essere iniziato.

Se si sospetta miopatia per qualsiasi altro motivo, il trattamento deve essere interrotto.

La terapia con Cholib deve essere sospesa temporaneamente qualche giorno prima di un intervento chirurgico elettivo maggiore o qualora sopravvenga una condizione medica o chirurgica maggiore.

#### Patologie del fegato

In alcuni pazienti trattati con simvastatina o fenofibrato sono stati segnalati aumenti dei livelli delle transaminasi. Nella maggior parte dei casi questi aumenti sono stati transitori, lievi e asintomatici, e non hanno portato all'interruzione del trattamento.

I livelli delle transaminasi devono essere monitorati prima dell'inizio del trattamento, ogni 3 mesi durante i primi 12 mesi di trattamento e successivamente a intervalli regolari. Occorre prestare attenzione ai pazienti che sviluppano un aumento dei livelli delle transaminasi e la terapia deve essere interrotta se i livelli di aspartato amminotransferasi (AST), detta anche transaminasi glutammico-ossalacetica sierica (SGOT), e di alanina amminotransferasi (ALT), detta anche transaminasi glutammico-piruvica sierica (SGPT), aumentano fino a oltre 3 volte il limite superiore della norma.

In presenza di sintomi indicativi di epatite (ad es. ittero, prurito) e se la diagnosi è confermata da analisi di laboratorio, la terapia con Cholib deve essere interrotta.

Cholib deve essere usato con cautela nei pazienti che consumano notevoli quantità di alcolici.

#### Pancreatite

È stata segnalata pancreatite in pazienti che assumevano fenofibrato (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Questo evento può rappresentare una mancanza di efficacia nei pazienti con grave ipertrigliceridemia, un aumento indotto degli enzimi pancreatici o un fenomeno secondario mediato da calcoli del tratto biliare o formazione di fango biliare con ostruzione del dotto biliare comune.

#### Funzionalità renale

Cholib è controindicato in presenza di danno renale da moderato a grave (vedere paragrafo 4.3).

Cholib deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale lieve, la cui velocità di filtrazione glomerulare stimata è compresa tra 60 e 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vedere paragrafo 4.2).

Sono stati segnalati aumenti reversibili della creatinina sierica in pazienti trattati con fenofibrato in monoterapia o in associazione con statine. Gli aumenti della creatinina sierica erano generalmente stabili nel tempo, senza evidenza di aumenti continuati dei valori con la terapia a lungo termine, e tendevano a tornare ai livelli basali dopo l'interruzione del trattamento.

Nel corso di studi clinici, il 10% dei pazienti ha manifestato un aumento della creatinina rispetto al basale, maggiore di 30 µmol/l, con l'associazione di fenofibrato e simvastatina rispetto al 4,4% con una statina in monoterapia. Lo 0,3% dei pazienti trattati con la terapia di associazione ha mostrato aumenti clinicamente rilevanti della creatinina fino a valori >200 µmol/l.

Il trattamento deve essere interrotto quando il livello della creatinina supera del 50% il limite superiore della norma. Si raccomanda di monitorare la creatinina durante i primi 3 mesi dopo l'inizio del trattamento e successivamente a intervalli regolari.

#### Malattia polmonare interstiziale

Sono stati segnalati casi di malattia polmonare interstiziale con alcune statine e con il fenofibrato, in particolare con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Le caratteristiche di presentazione possono comprendere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento dello stato di salute generale (affaticamento, calo ponderale e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato malattia polmonare interstiziale, la terapia con Cholib deve essere interrotta.

#### Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che i farmaci della classe delle statine aumentano la glicemia e in alcuni pazienti a rischio elevato di futuro diabete possono produrre un livello di iperglicemia per il quale è appropriato un trattamento formale per il diabete. Questo rischio è tuttavia superato dalla riduzione del rischio vascolare determinata dalle statine, pertanto non deve essere un motivo per interrompere il trattamento a base di statine. I pazienti a rischio (glucosio a digiuno da 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC >30 kg/m<sup>2</sup>, trigliceridi aumentati, ipertensione) devono essere monitorati clinicamente e biochimicamente secondo le linee guida nazionali.

### Eventi tromboembolici venosi

Nello studio FIELD sono stati segnalati un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di embolia polmonare (0,7% nel gruppo del placebo rispetto all'1,1% nel gruppo del fenofibrato; p=0,022) e un aumento statisticamente non significativo delle trombosi venose profonde (placebo 1,0%; 48/4900 pazienti) rispetto al fenofibrato (1,4%; 67/4895); p=0,074. L'aumento del rischio di eventi trombotici venosi può essere correlato all'aumento del livello di omocisteina, un fattore di rischio per la trombosi, e ad altri fattori non identificati. La significatività clinica di questo fenomeno non è chiara. Occorre pertanto usare cautela nei pazienti con anamnesi di embolia polmonare.

### Miastenia gravis

In pochi casi è stato segnalato che le statine inducono de novo o aggravano la miastenia gravis o la miastenia oculare preesistenti (vedere paragrafo 4.8). In caso di peggioramento dei sintomi Cholib deve essere interrotto. Sono state segnalate recidive quando è stata (ri)somministrata la stessa statina o una statina diversa.

### Eccipienti

Poiché questo medicinale contiene lattosio, non deve essere assunto da pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio.

Poiché questo medicinale contiene saccarosio, non deve essere assunto da pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o deficit di saccarasi-isomaltasi.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione con Cholib.

### Interazioni rilevanti per le monoterapie

#### Inibitori del CYP 3A4

La simvastatina è un substrato del citocromo P450 3A4.

Più meccanismi possono contribuire alle possibili interazioni con gli inibitori della HMG-CoA reduttasi. I farmaci o i prodotti erboristici, che inibiscono alcuni enzimi (per es., CYP3A4) e/o le vie dei trasportatori (per es., OATP1B), possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di simvastatina e acido di simvastatina portando a un maggior rischio di miopatia/rabdomiolisi.

Gli inibitori potenti del citocromo P450 3A4 aumentano il rischio di miopatia e di rabdomiolisi in quanto incrementano la concentrazione plasmatica dell'attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi durante la terapia con simvastatina. Tali inibitori comprendono itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. nelfinavir), cobicistat e nefazodone.

L'associazione con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. nelfinavir), cobicistat, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Se il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, eritromicina, claritromicina o telitromicina è inevitabile, la terapia con Cholib deve essere sospesa durante il trattamento con questi farmaci. Occorre usare cautela quando si associa Cholib ad alcuni inibitori meno potenti del CYP 3A4: fluconazolo, verapamil o diltiazem (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Consultare le informazioni sulla prescrizione di tutti i farmaci concomitanti per avere ulteriori informazioni riguardo alle loro possibili interazioni con simvastatina e/o alle possibili alterazioni enzimatiche o dei trasportatori e ai possibili aggiustamenti della dose e dei regimi.

### *Danazol*

Il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di danazol e simvastatina. La dose di simvastatina non deve superare 10 mg al giorno nei pazienti trattati con danazol. Pertanto, la somministrazione concomitante di Cholib e danazol è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

### *Ciclosporina*

Il rischio di miopatia/rabdomiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di ciclosporina e simvastatina. Sebbene il meccanismo non sia completamente chiaro, la ciclosporina ha mostrato di aumentare l'esposizione plasmatica (AUC) all'acido della simvastatina, presumibilmente in parte a causa dell'inibizione del CYP 3A4 e del trasportatore OATP-1B1. Poiché la dose di simvastatina non deve superare i 10 mg al giorno in pazienti trattati con ciclosporina, la somministrazione concomitante di Cholib e ciclosporina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

### *Amiodarone, amlodipina, diltiazem e verapamil*

Il rischio di miopatia e di rabdomiolisi è aumentato dall'uso concomitante di amiodarone, amlodipina, diltiazem o verapamil con simvastatina 40 mg/die.

In uno studio clinico, è stata segnalata miopatia nel 6% dei pazienti trattati con simvastatina 80 mg e amiodarone, rispetto allo 0,4% dei pazienti trattati con simvastatina 80 mg in monoterapia.

La somministrazione concomitante di amlodipina e simvastatina ha causato un aumento di 1,6 volte dell'esposizione all'acido della simvastatina.

La somministrazione concomitante di diltiazem e simvastatina ha determinato un aumento di 2,7 volte dell'esposizione all'acido della simvastatina, presumibilmente a causa dell'inibizione del CYP 3A4.

La somministrazione concomitante di verapamil e simvastatina ha determinato un aumento di 2,3 volte dell'esposizione plasmatica all'acido della simvastatina, presumibilmente in parte a causa dell'inibizione del CYP 3A4.

Pertanto, la dose di Cholib non deve superare 145 mg/20 mg al giorno nei pazienti trattati con amiodarone, amlodipina, diltiazem o verapamil.

### *Inibitori della Breast Cancer Resistant Protein (BCRP)*

La somministrazione concomitante di medicinali inibitori della BCRP, compresi medicinali contenenti elbasvir o grazoprevir, può provocare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina e un maggior rischio di miopatia (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### *Altre statine e fibrati*

Gemfibrozil aumenta l'AUC dell'acido della simvastatina di 1,9 volte, forse a causa dell'inibizione della via metabolica di glucuronidazione. Il rischio di miopatia e di rabdomiolisi è significativamente aumentato dall'uso concomitante di gemfibrozil e simvastatina. Il rischio di rabdomiolisi è altresì aumentato nei pazienti trattati in concomitanza con altri fibrati o statine. Pertanto, la somministrazione concomitante di Cholib e gemfibrozil, altri fibrati o statine è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

### *Niacina (acido nicotinico)*

Casi di miopatia/rabdomiolisi sono stati associati alla somministrazione concomitante di statine e niacina (acido nicotinico) a dosi lipido-modificanti ( $\geq 1$  g/die), sapendo che la niacina e le statine possono causare miopatia in monoterapia.

I medici che prendono in considerazione una terapia di associazione con Cholib e dosi lipido-modificanti ( $\geq 1$  g/die) di niacina (acido nicotinico) o medicinali contenenti niacina devono sopesare attentamente i benefici e i rischi potenziali, nonché monitorare accuratamente la comparsa di eventuali segni e sintomi di dolore, dolorabilità o debolezza muscolare, in particolare durante i primi mesi del trattamento e quando viene aumentata la dose di uno dei medicinali.

### *Acido fusidico*

Il rischio di miopatia, compresa rabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico e statine. La somministrazione concomitante di questa associazione può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di entrambi i farmaci. Il meccanismo di questa interazione (che sia farmacodinamica, farmaceutica o entrambe) non è ancora noto. Sono stati segnalati casi di rabdomiolisi (compresi alcuni letali) in pazienti trattati con questa associazione.

Se il trattamento con acido fusidico è necessario, il trattamento con Cholib deve essere sospeso per l'intera durata del trattamento con acido fusidico (vedere anche paragrafo 4.4.).

### *Succo di pompelmo*

Il succo di pompelmo inibisce il CYP 3A4. Il consumo concomitante di grandi quantità (oltre 1 litro al giorno) di succo di pompelmo con la simvastatina ha determinato un aumento di 7 volte dell'esposizione plasmatica all'acido della simvastatina. Il consumo di 240 ml di succo di pompelmo al mattino con l'assunzione della simvastatina alla sera ha altresì determinato un aumento di 1,9 volte dell'esposizione plasmatica all'acido della simvastatina. Pertanto, il consumo di succo di pompelmo durante il trattamento con Cholib deve essere evitato.

### *Colchicina*

Sono stati segnalati casi di miopatia e di rabdomiolisi con la somministrazione concomitante di colchicina e simvastatina in pazienti affetti da insufficienza renale. Pertanto, si raccomanda un attento monitoraggio clinico in questa popolazione di pazienti durante il trattamento con colchicina e Cholib.

### *Antagonisti della vitamina K*

Il fenofibrato e la simvastatina intensificano gli effetti degli antagonisti della vitamina K e possono aumentare il rischio di sanguinamento. Si raccomanda di ridurre la dose di questi anticoagulanti orali di circa un terzo all'inizio del trattamento e successivamente di adeguarla gradualmente, se necessario, in base al monitoraggio di l'INR (rapporto internazionale normalizzato). L'INR deve essere determinato prima di iniziare il trattamento con Cholib e con sufficiente frequenza all'inizio della terapia per assicurare che non intervenga alcuna alterazione significativa del suo valore. Una volta documentato un INR stabile, il valore potrà essere monitorato agli intervalli abitualmente raccomandati per i pazienti trattati con questi anticoagulanti orali. Se la dose di Cholib viene modificata o il trattamento viene interrotto, occorre ripetere la stessa procedura. La terapia con Cholib non è stata associata a sanguinamento in pazienti che non assumono anticoagulanti.

### *Glitazoni*

Durante la somministrazione concomitante di fenofibrato e glitazoni sono stati segnalati alcuni casi reversibili di riduzione paradossa del colesterolo HDL. Pertanto, si raccomanda di monitorare il colesterolo HDL se Cholib viene somministrato insieme a un glitazione e di interrompere il trattamento con uno dei due farmaci nel caso in cui il livello di colesterolo HDL risulti eccessivamente basso.

### *Rifampicina*

Poiché la rifampicina è un induttore potente del CYP 3A4 che interferisce con il metabolismo della simvastatina, i pazienti sottoposti a terapia a lungo termine con rifampicina (ad es. trattamento della tubercolosi) possono incorrere in una perdita di efficacia della simvastatina. Nei volontari sani, l'esposizione plasmatica all'acido della simvastatina veniva ridotta del 93% con la somministrazione concomitante di rifampicina.

### Effetti sulla farmacocinetica di altri medicinali

Il fenofibrato e la simvastatina non sono inibitori o induttori del CYP 3A4. Pertanto, non si prevede che Cholib influisca sulle concentrazioni plasmatiche di sostanze metabolizzate dal CYP 3A4.

Il fenofibrato e la simvastatina non sono inibitori del CYP 2D6, del CYP 2E1 o del CYP 1A2. Il fenofibrato è un inibitore da debole a moderato del CYP 2C9 e un inibitore debole del CYP 2C19 e del CYP 2A6.

I pazienti trattati in concomitanza con Cholib e farmaci con un indice terapeutico stretto metabolizzati dal CYP 2C19, dal CYP 2A6 o in particolare dal CYP 2C9 devono essere mantenuti sotto stretto controllo; se necessario, si raccomanda l'adeguamento posologico di tali farmaci.

#### Interazione tra simvastatina e fenofibrato

Gli effetti della somministrazione ripetuta di fenofibrato sulla farmacocinetica di una o di più dosi di simvastatina sono stati valutati in due studi di piccole dimensioni (n=12) seguiti da uno più grande (n=85) in soggetti sani.

In uno studio, l'AUC dell'acido della simvastatina, uno dei principali metaboliti attivi della simvastatina, è risultata ridotta del 42% (IC al 90% 24%-56%) quando una singola dose di simvastatina 40 mg è stata associata alla somministrazione ripetuta di fenofibrato 160 mg. Nell'altro studio [Bergman et al, 2004] la co-somministrazione ripetuta di simvastatina 80 mg e fenofibrato 160 mg ha determinato una riduzione del 36% (IC al 90% 30%-42%) dell'AUC dell'acido della simvastatina. Nello studio di dimensioni più grandi è stata osservata una riduzione del 21% (IC al 90% 14%-27%) dell'AUC dell'acido della simvastatina dopo la co-somministrazione ripetuta di simvastatina 40 mg e fenofibrato 145 mg assunti alla sera. Questo dato non era significativamente diverso dalla riduzione del 29% (IC al 90% 22%-35%) dell'AUC dell'acido della simvastatina osservata quando la somministrazione concomitante è avvenuta a 12 ore di distanza: simvastatina 40 mg alla sera e fenofibrato 145 mg al mattino.

Non è stato studiato l'eventuale effetto del fenofibrato sugli altri metaboliti attivi della simvastatina.

L'esatto meccanismo di interazione non è noto. Nei dati clinici disponibili l'effetto sulla riduzione del colesterolo LDL non è stato considerato significativamente diverso rispetto alla simvastatina in monoterapia quando il colesterolo LDL è controllato al momento dell'inizio del trattamento.

La somministrazione ripetuta di simvastatina 40 o 80 mg, la dose massima registrata, non ha alterato i livelli plasmatici dell'acido fenofibrico allo stato stazionario.

Le raccomandazioni di prescrizione per le sostanze che interagiscono sono riassunte nella seguente tabella (vedere anche paragrafi 4.2 e 4.3).

Sostanze che interagiscono	Raccomandazioni di prescrizione
Potenti inibitori del CYP 3A4: Itraconazolo Ketoconazolo Fluconazolo Posaconazolo Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. nelfinavir) Nefazodone Cobicistat	Controindicate con Cholib
Danazol Ciclosporina	Controindicate con Cholib
Gemfibrozil, altre statine e fibrati	Controindicate con Cholib
Amiodarone Verapamil Diltiazem Amlodipina	Controindicate con Cholib da 145 mg/40 mg
Elbasvir Grazoprevir	Controindicati con Cholib 145 mg/40 mg
Glecaprevir Pibrentasvir	Controindicati con Cholib

Sostanze che interagiscono	Raccomandazioni di prescrizione
Niacina (acido nicotinico) ≥1 g/die	Evitare la somministrazione con Cholib a meno che il beneficio clinico superi il rischio Monitorare i pazienti per individuare la comparsa di segni e sintomi di dolore, dolorabilità o debolezza muscolare
Acido fusidico	I pazienti devono essere mantenuti sotto stretto controllo. Può essere presa in considerazione la sospensione temporanea del trattamento con Cholib.
Succo di pompelmo	Evitare durante il trattamento con Cholib
Antagonisti della vitamina K	Adeguare la dose di questi anticoagulanti orali in funzione del monitoraggio dell'INR
Glitazoni	Monitorare il colesterolo HDL e interrompere uno dei farmaci (glitazone o Cholib) se il valore è eccessivamente basso

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

###### *Cholib*

Poiché la simvastatina è controindicata durante la gravidanza (vedere di seguito), Cholib è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

###### *Fenofibrato*

Non sono disponibili dati adeguati riferiti all'uso del fenofibrato nel corso della gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato effetti embriotossici a dosi comprese nell'intervallo di tossicità per la madre (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pertanto, il fenofibrato va utilizzato in gravidanza solo dopo un'accurata valutazione del rapporto rischi/benefici.

###### *Simvastatina*

La simvastatina è controindicata durante la gravidanza. La sicurezza nelle donne in gravidanza non è stata determinata. Il trattamento della madre con simvastatina può ridurre i livelli fetali di mevalonato che è un precursore della biosintesi del colesterolo. Per questi motivi, la simvastatina non deve essere usata da donne in gravidanza, che intendono iniziare una gravidanza o per cui si sospetta una gravidanza. Il trattamento con simvastatina deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a quando sia stato determinato che la donna non è incinta.

##### Allattamento

Non è noto se il fenofibrato, la simvastatina e/o i loro metaboliti siano escreti del latte materno. Pertanto, Cholib è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

##### Fertilità

Negli animali sono stati osservati effetti reversibili sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati clinici sulla fertilità riferiti all'uso di Cholib.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il fenofibrato non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Raramente è stato segnalato capogiro nell'esperienza post-marketing con la simvastatina. Si deve tenere conto di questa reazione avversa quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari durante la terapia con Cholib.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse da farmaco segnalate più comunemente durante la terapia con Cholib sono creatinina ematica aumentata, infezione delle vie respiratorie superiori, conta piastrinica aumentata, gastroenterite e alanina amminotransferasi aumentata.

### Tabella delle reazioni avverse

Durante quattro studi clinici in doppio cieco della durata di 24 settimane, 1.237 pazienti sono stati trattati in concomitanza con fenofibrato e simvastatina. In un'analisi raggruppata di questi quattro studi, il tasso di interruzione della terapia dovuta a reazioni avverse emergenti dal trattamento è stato del 5,0% (51 soggetti su 1012) dopo 12 settimane di trattamento con fenofibrato e simvastatina 145 mg/20 mg al giorno e dell'1,8% (4 soggetti su 225) dopo 12 settimane di trattamento con fenofibrato e simvastatina 145 mg/40 mg al giorno.

Le reazioni avverse emergenti dal trattamento segnalate in pazienti trattati in concomitanza con fenofibrato e simvastatina sono riportate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza.

Le reazioni avverse di Cholib sono compatibili con quelle note per i suoi due principi attivi: fenofibrato e simvastatina.

Le frequenze delle reazioni avverse sono classificate in base alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Reazioni avverse osservate con la somministrazione concomitante di fenofibrato e simvastatina (Cholib)

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Infezione delle vie respiratorie superiori, gastroenterite	Comune
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Conta delle piastrine aumentata	Comune
<b>Patologie epatobiliari</b>	Alanina amminotransferasi aumentata	Comune
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Dermatite ed eczema	Non comune
<b>Esami diagnostici</b>	Creatinina ematica aumentata (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)	Molto comune

### Descrizione di alcune reazioni avverse

Creatinina ematica aumentata: il 10% dei pazienti ha manifestato un aumento della creatinina rispetto al basale, maggiore di 30  $\mu\text{mol/l}$ , con l'associazione di fenofibrato e simvastatina rispetto al 4,4% con una statina in monoterapia. Lo 0,3% dei pazienti trattati con la terapia di associazione ha mostrato aumenti clinicamente rilevanti della creatinina fino a valori  $\geq 200 \mu\text{mol/l}$ .

### Ulteriori informazioni sui singoli principi attivi dell'associazione a dose fissa

Di seguito sono elencate altre reazioni avverse associate all'uso di medicinali contenenti simvastatina o fenofibrato, osservate nel corso di studi clinici e durante l'esperienza post-marketing, che potrebbero manifestarsi con Cholib. Le categorie di frequenza sono basate sulle informazioni disponibili nei riassunti delle caratteristiche del prodotto della simvastatina e del fenofibrato per l'UE.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse (fenofibrato)</b>	<b>Reazioni avverse (simvastatina)</b>	<b>Frequenza</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Emoglobina ridotta Conta leucocitaria ridotta		Raro
		Anemia	Raro
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Ipersensibilità		Raro
		Anafilassi	Molto raro
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Diabete mellito****	Non nota
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Insomnia	Molto raro
		Disturbo del sonno, compresi incubi, depressione	Non nota
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea		Non comune
		Parestesia, capogiro, neuropatia periferica	Raro
		Compromissione della memoria/perdita di memoria	Raro
		Miastenia gravis	Non nota
<b>Patologie dell'occhio</b>		Visione offuscata, compromissione della visione	Raro
		Miastenia gravis	Non nota
<b>Patologie vascolari</b>	Tromboembolia (embolia polmonare, trombosi venosa profonda)*		Non comune
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Malattia polmonare interstiziale	Non nota
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Segni e sintomi gastrointestinali (dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, flatulenza)		Comune
	Pancreatite*		Non comune
		Stipsi, dispepsia	Raro
<b>Patologie epatobiliari</b>	Transaminasi aumentate		Comune
	Colelitiasi		Non comune
	Complicazioni della colelitiasi (ad es. colecistite, colangite, colica biliare, ecc.)		Non nota
		Aumento della gamma-glutamamiltransferasi	Raro
		Epatite/ittero Insufficienza epatica	Molto raro
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Reazioni cutanee gravi (ad es. eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, ecc.)		Non nota
	Ipersensibilità cutanea (ad es. eruzione cutanea, prurito, orticaria)		Non comune
	Alopecia		Raro

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse (fenofibrato)</b>	<b>Reazioni avverse (simvastatina)</b>	<b>Frequenza</b>
	Reazioni di fotosensibilità		Raro
		Sindrome da ipersensibilità***	Raro
		Eruzioni lichenoidi da farmaco	Molto raro
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Patologie muscolari (ad es. mialgia, miosite, spasmi e debolezza muscolari)		Non comune
	Rabdomiolisi con o senza insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)		Raro
		Miopatia** Miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere paragrafo 4.4)	Raro
		Tendinopatia	Non nota
		Rottura muscolare	Molto raro
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Disfunzione sessuale		Non comune
		Disfunzione erektille	Non nota
		Ginecomastia	Molto raro
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Astenia	Raro
<b>Esami diagnostici</b>	Livello di omocisteina ematica aumentato (vedere paragrafo 4.4)*****		Molto comune
	Urea ematica aumentata		Raro
		Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Raro
		Livello di creatinfosfochinasi ematica aumentato	Raro
		Emoglobina glicosilata aumentata	Non nota
		Glucosio ematico aumentato	Non nota

#### Descrizione di alcune reazioni avverse

##### *Pancreatite*

\* Nello studio FIELD, uno studio randomizzato controllato con placebo condotto in 9795 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, è stato osservato un aumento statisticamente significativo dei casi di pancreatite nei pazienti trattati con fenofibrato rispetto a quelli trattati con placebo (0,8% rispetto a 0,5%; p=0,031).

##### *Tromboembolia*

\*Nello studio FIELD, sono stati segnalati un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di embolia polmonare (0,7% [32/4900 pazienti] nel gruppo del placebo rispetto all'1,1% [53/4895 pazienti] nel gruppo del fenofibrato; p=0,022) e un aumento statisticamente non significativo delle trombosi venose profonde (placebo 1,0% [48/4900 pazienti] rispetto al fenofibrato 1,4% [67/4895 pazienti]; p=0,074).

### *Miopatia*

\*\* In uno studio clinico, si è manifestata comunemente miopatia nei pazienti trattati con simvastatina 80 mg/die rispetto ai pazienti trattati con simvastatina 20 mg/die (rispettivamente 1,0% e 0,02%).

### *Sindrome da ipersensibilità*

\*\*\* Raramente è stata segnalata una sindrome da ipersensibilità apparente che presentava alcune delle seguenti caratteristiche: angioedema, sindrome simil-lupoide, polimialgia reumatica, dermatomiosite, vasculite, trombocitopenia, eosinofilia, velocità di eritrosedimentazione (VES) aumentata, artrite e artralgia, orticaria, fotosensibilità, febbre, vampane, dispnea e malessere.

### *Diabete mellito*

\*\*\*\* Diabete mellito: i pazienti a rischio (glucosio a digiuno da 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC >30 kg/m<sup>2</sup>, trigliceridi aumentati, ipertensione) devono essere monitorati clinicamente e biochimicamente secondo le linee guida nazionali.

### *Livello di omocisteina ematica aumentato*

\*\*\*\*\* Nello studio FIELD, l'aumento medio del livello di omocisteina ematica in pazienti trattati con fenofibrato era di 6,5 µmol/l ed era reversibile con l'interruzione del trattamento.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

### *Cholib*

Non è noto un antidoto specifico. In caso di sospetto di sovradosaggio, occorre fornire un trattamento sintomatico e misure di supporto appropriate.

### *Fenofibrato*

Sono stati segnalati solo casi aneddotici di sovradosaggio di fenofibrato. Nella maggior parte dei casi non sono stati segnalati sintomi di sovradosaggio. Il fenofibrato non può essere eliminato con l'emodialisi.

### *Simvastatina*

Sono stati segnalati alcuni casi di sovradosaggio di simvastatina; la dose massima assunta è stata di 3,6 g. Tutti i pazienti si sono ripresi senza conseguenze. Non vi è un trattamento specifico in caso di sovradosaggio. In tal caso, occorre adottare misure sintomatiche e di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: sostanze lipido-modificanti, inibitori della HMG-CoA reduttasi in associazione con altre sostanze lipido-modificanti, codice ATC: C10BA04

### Meccanismo d'azione

### *Fenofibrato*

Il fenofibrato è un derivato dell'acido fibrino i cui effetti lipido-modificanti riferiti nell'uomo sono mediati dall'attivazione del recettore attivato della proliferazione perossisomiale di tipo alfa (PPAR $\alpha$ ).

Attraverso l'attivazione del PPAR $\alpha$ , il fenofibrato attiva la produzione della lipoproteina lipasi e riduce la produzione di apoproteina CIII. L'attivazione del PPAR $\alpha$  induce inoltre un aumento della sintesi delle apoproteine AI e AII.

#### *Simvastatina*

La simvastatina, che è un lattone inattivo, viene idrolizzata nel fegato nella corrispondente forma attiva beta-idrossiacida che esercita una potente attività di inibizione della HMG-CoA reduttasi (3 idrossi-3 metilglutaril CoA reduttasi). Questo enzima catalizza la conversione di HMG-CoA in mevalonato, una fase precoce e limitante della biosintesi del colesterolo.

#### *Cholib:*

Cholib contiene fenofibrato e simvastatina, che possiedono meccanismi d'azione diversi come descritto sopra.

#### Effetti farmacodinamici

##### *Fenofibrato*

Studi condotti con il fenofibrato sulle frazioni di lipoproteine mostrano diminuzioni del colesterolo LDL e VLDL. I livelli di colesterolo HDL sono spesso aumentati. I trigliceridi LDL e VLDL sono ridotti. L'effetto generale è una diminuzione del rapporto tra le lipoproteine a bassa e a bassissima densità e le lipoproteine ad alta densità.

Il fenofibrato ha anche un effetto uricosurico, che determina una riduzione dei livelli di acido urico di circa il 25%.

##### *Simvastatina*

La simvastatina ha mostrato di ridurre le concentrazioni di colesterolo LDL sia normali che elevate. Le LDL si formano delle proteine a bassissima densità (VLDL) e vengono catabolizzate prevalentemente dal recettore delle LDL ad alta affinità. Il meccanismo di riduzione delle LDL della simvastatina potrebbe comportare sia la riduzione della concentrazione di colesterolo VLDL che l'induzione del recettore delle LDL, determinando una diminuzione della produzione e un aumento del catabolismo del colesterolo LDL. Anche l'apolipoproteina B viene sostanzialmente ridotta durante il trattamento con simvastatina. La simvastatina aumenta inoltre moderatamente il colesterolo HDL e riduce i TG plasmatici. A seguito di queste variazioni, vengono ridotti i rapporti tra colesterolo totale e colesterolo HDL e tra colesterolo LDL e colesterolo HDL.

#### *Cholib*

I rispettivi effetti della simvastatina e del fenofibrato sono complementari.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Cholib*

Nel programma clinico sono stati condotti quattro studi clinici cardine. Complessivamente, 7.583 soggetti affetti da dislipidemia mista sono stati arruolati in un periodo di run-in di 6 settimane con trattamento a base di statine. Di questi, 2.474 soggetti sono stati randomizzati al trattamento per 24 settimane; 1.237 soggetti sono stati trattati con fenofibrato e simvastatina e 1.230 soggetti sono stati trattati con una statina in monoterapia; tutti i farmaci sono stati somministrati alla sera.

Tipo e dose di statina usati:

		Dalla settimana 0 alla settimana 12		Dalla settimana 12 alla settimana 24	
Studio	Run-in di 6 settimane con statina	Statina in monoterapia	Associazione di fenofibrato/ simvastatina	Statina in monoterapia	Associazione di fenofibrato/ simvastatina
<b>0501</b>	simvastatina 20 mg	simvastatina 40 mg	simvastatina 20 mg	simvastatina 40 mg	simvastatina 40 mg
<b>0502</b>	simvastatina 40 mg	simvastatina 40 mg	simvastatina 40 mg	simvastatina 40 mg	simvastatina 40 mg
<b>0503</b>	atorvastatina 10 mg	atorvastatina 10 mg	simvastatina 20 mg	atorvastatina 20 mg	simvastatina 40 mg
<b>0504</b>	pravastatina 40 mg	pravastatina 40 mg	simvastatina 20 mg	pravastatina 40 mg	simvastatina 40 mg

#### *Cholib 145/40*

Nello studio 0502 è stata valutata una dose costante di associazione di fenofibrato-simvastatina e di una statina di confronto per l'intero periodo in doppio cieco di 24 settimane. Il criterio di efficacia primario era la superiorità dell'associazione fenofibrato 145 mg e simvastatina 40 mg rispetto a simvastatina 40 mg in termini di riduzione dei trigliceridi e del colesterolo LDL e di aumento del colesterolo HDL a 12 settimane.

A 12 settimane e a 24 settimane l'associazione di fenofibrato 145 mg e simvastatina 40 mg (F145/S40) ha mostrato superiorità rispetto a simvastatina 40 mg (S40) in termini di riduzione dei trigliceridi e di aumento del colesterolo HDL.

L'associazione F145/S40 ha mostrato superiorità rispetto a S40 in termini di riduzione del colesterolo LDL solo a 24 settimane, da una riduzione aggiuntiva non significativa dell'1,2% del colesterolo LDL a 12 settimane a una riduzione statisticamente significativa del 7,2% a 24 settimane.

<b>Variazione percentuale di trigliceridi, colesterolo LDL e colesterolo HDL dal basale a 12 e a 24 settimane</b> <b>Campione di soggetti per Full Analysis Set</b>				
Parametro lipidico (mmol/l)	Feno 145+Simva 40 (N=221)	Simva 40 (N=219)	Confronto tra i trattamenti*	Valore P
<b>Dopo 12 settimane</b>	<b>Variazione media % (DS)</b>			
Trigliceridi	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
Colesterolo LDL	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
Colesterolo HDL	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
<b>Dopo 12 settimane</b>	<b>Variazione media % (DS)</b>			
Trigliceridi	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
Colesterolo LDL	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
Colesterolo HDL	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

\*Il confronto tra i trattamenti consiste nella differenza tra le medie dei minimi quadrati per Feno 145 + Simva 40 e Simva 40, nonché nel corrispondente IC al 95%.

Nella seguente tabella sono presentati i risultati dei parametri biologici di interesse a 24 settimane. F145/S40 ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa per tutti i parametri eccetto l'aumento di ApoA1.

ANCOVA (analisi di covarianza) della variazione percentuale di colesterolo totale, colesterolo non HDL, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI e fibrinogeno dal basale a 24 settimane - campione di soggetti per Full Analysis Set					
Parametro	Gruppo di trattamento	N	Medie (DS)	Confronto tra i trattamenti*	Valore P
<b>Colesterolo totale (mmol/l)</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-4,95 (18,59) 1,69 (20,45)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
<b>Colesterolo non HDL (mmol/l)</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-7,62 (23,94) 2,52 (26,42)	-10,33 (-14,94; -5,72)	<0,001
<b>Apo AI (g/l)</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	5,79 (15,96) 4,02 (13,37)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084
<b>Apo B (g/l)</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-2,95 (21,88) 6,04 (26,29)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
<b>Apo B/Apo AI</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
<b>Fibrinogeno* (g/l)</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

\*Il confronto tra i trattamenti consiste nella differenza tra le medie dei minimi quadrati per Feno 145 + Simva 40 e Simva 40, nonché nel corrispondente IC al 95%. DS (deviazione standard)

#### Cholib 145/20

Nello studio 0501 sono state valutate 2 dosi diverse di associazione di fenofibrato-simvastatina rispetto a simvastatina 40 mg per un periodo in doppio cieco di 24 settimane. Il criterio di efficacia primario era la superiorità dell'associazione fenofibrato 145 mg e simvastatina 20 mg rispetto a simvastatina 40 mg in termini di riduzione dei trigliceridi e di aumento del colesterolo HDL e di non inferiorità per la riduzione del colesterolo LDL a 12 settimane.

Variazione percentuale media dal basale a 12 settimane Campione di soggetti per Full Analysis Set				
Parametro	Feno 145 + Simva 20 (N=493) Media (DS)	Simva 40 (N=505) Media (DS)	Confronto tra i trattamenti*	Valore P
<b>TG (mmol/l)</b>	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
<b>Colesterolo LDL (mmol/l)</b>	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	NA
<b>Colesterolo HDL (mmol/l)</b>	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
<b>Colesterolo totale (mmol/l)</b>	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
<b>Colesterolo non HDL (mmol/l)</b>	-9,79 (21,32)	-9,79 (20,14)	-0,11 (-2,61; 2,39)	0,931
<b>Apo AI (g/l)</b>	3,97 (13,15)	0,94 (13,03)	2,98 (1,42; 4,55)	<0,001
<b>Apo B (g/l)</b>	-6,52 (21,12)	-7,97 (17,98)	1,22 (-1,19; 3,63)	0,320
<b>Apo B/Apo AI</b>	-8,49 (24,42)	-7,94 (18,96)	-0,73 (-3,44; 1,97)	0,595
<b>Fibrinogeno (g/l)</b>	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	<0,001

\*Confronto tra i trattamenti: differenza tra le medie dei minimi quadrati per Feno 145 + Simva 20 e Simva 40, nonché intervallo di confidenza al 95% associato

Dopo le prime 12 settimane di trattamento, l'associazione di fenofibrato 145 mg e simvastatina 20 mg ha mostrato superiorità rispetto a simvastatina 40 mg in termini di riduzione dei trigliceridi e di aumento del colesterolo HDL, ma non ha soddisfatto i criteri di non inferiorità per il colesterolo LDL. L'associazione di fenofibrato 145 mg e simvastatina 20 mg ha dimostrato superiorità statisticamente significativa in termini di aumento dell'apoA1 e di diminuzione del fibrinogeno rispetto a simvastatina 40 mg.

#### Studio di supporto

Lo studio sui lipidi ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, Azione per controllare il rischio cardiovascolare nel diabete) era uno studio randomizzato, controllato con placebo, condotto in 5.518 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, trattati con fenofibrato in aggiunta a simvastatina. La terapia con fenofibrato e simvastatina non ha mostrato differenze significative rispetto alla simvastatina in monoterapia per quanto riguarda l'endpoint composito primario di infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e morte cardiovascolare (rapporto di rischio [HR] 0,92; IC al 95% 0,79-1,08, p=0,32; riduzione assoluta del rischio: 0,74%). Nel sottogruppo pre-specificato di pazienti dislipidemici, ovvero quelli nel terzile inferiore del colesterolo HDL ( $\leq 34 \text{ mg/dl}$  o  $0,88 \text{ mmol/l}$ ) e nel terzile superiore dei TG ( $\geq 204 \text{ mg/dl}$  o  $2,3 \text{ mmol/l}$ ) al basale, la terapia con fenofibrato e simvastatina ha mostrato una riduzione relativa del 31% rispetto alla simvastatina in monoterapia per quanto riguarda l'endpoint composito primario (rapporto di rischio [HR] 0,69; IC al 95% 0,49-0,97, p=0,03; riduzione assoluta del rischio: 4,95%). Un'altra analisi dei sottogruppi pre-specificati ha identificato un'interazione trattamento-sesso statisticamente significativa (p=0,01) indicativa di un possibile beneficio terapeutico del trattamento di associazione negli uomini (p=0,037) ma un rischio potenzialmente più elevato per l'endpoint primario nelle donne trattate con la terapia di associazione rispetto alla simvastatina in monoterapia (p=0,069). Questo effetto non è stato osservato nel sottogruppo di pazienti dislipidemici citato in precedenza, ma non è stata neanche riscontrata una chiara evidenza di beneficio nelle donne dislipidemiche trattate con fenofibrato e simvastatina; non è possibile escludere un possibile effetto dannoso in questo sottogruppo.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Cholib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la dislipidemia combinata (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

I rapporti delle medie geometriche e gli IC al 90% per il confronto di AUC, AUC(0-t] e C<sub>max</sub> per l'acido fenofibrato, la simvastatina e l'acido della simvastatina, dell'associazione a dose fissa Cholib 145 mg/40 mg compresse e della somministrazione delle compresse separate di fenofibrato da 145 mg e di simvastatina da 40 mg usate nel programma clinico rientravano tutti nell'intervallo di bioequivalenza 80-125%.

#### Assorbimento

Le concentrazioni plasmatiche massime (C<sub>max</sub>) di fenofibrato si raggiungono da 2 a 4 ore dopo la somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche sono stabili durante il trattamento continuato in qualsiasi individuo.

Il fenofibrato è insolubile in acqua e deve essere assunto con cibo per facilitare l'assorbimento. L'uso di fenofibrato micronizzato e della tecnologia NanoCrystal® per la formulazione della compressa di fenofibrato da 145 mg ne migliora l'assorbimento.

Contrariamente alle formulazioni precedenti di fenofibrato, la concentrazione plasmatica massima e l'esposizione complessiva di questa formulazione è indipendente dall'assunzione di cibo.

Uno studio condotto per valutare gli effetti degli alimenti sulla somministrazione di questa formulazione in compressa da 145 mg di fenofibrato a volontari sani di entrambi i sessi, a digiuno e dopo un pasto ad alto contenuto di grassi, ha indicato che l'esposizione (AUC e C<sub>max</sub>) all'acido fenofibrato non è influenzata dal cibo.

Pertanto, il fenofibrato in Cholib può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Studi di farmacocinetica successivi alla somministrazione di una dose singola e al trattamento continuato hanno dimostrato che il farmaco non si accumula.

La simvastatina è un lattone inattivo che viene prontamente idrolizzato in vivo nella corrispondente forma beta-idrossiacida, un potente inibitore della HMG-CoA reduttasi. L'idrolisi avviene prevalentemente nel fegato; l'idrolisi nel plasma umano è molto lenta.

La simvastatina è ben assorbita e viene sottoposta a un'estesa estrazione epatica di primo passaggio. L'estrazione epatica è dipendente dall'entità del flusso ematico a livello del fegato. Il fegato è la sede primaria di azione della forma attiva. La disponibilità del beta-idrossiacido nella circolazione sistemica a seguito di una dose orale di simvastatina è risultata essere minore del 5% della dose. La concentrazione plasmatica massima degli inibitori attivi viene raggiunta circa 1-2 ore dopo la somministrazione di simvastatina. L'assunzione concomitante di alimenti non influenza l'assorbimento.

La farmacocinetica di dosi singole e multiple di simvastatina ha mostrato che non vi è alcun accumulo del farmaco dopo dosi multiple.

#### Distribuzione

L'acido fenofibrato si lega ampiamente all'albumina plasmatica (oltre il 99%). La simvastatina e il suo metabolita attivo sono legati alle proteine in misura >95%.

#### Biotrasformazione ed eliminazione

Dopo la somministrazione orale, il fenofibrato viene rapidamente idrolizzato dalle esterasi nel metabolita attivo acido fenofibrato. Nel plasma non si rileva fenofibrato immodificato. Il fenofibrato non è un substrato del CYP 3A4. Non avviene metabolismo microsomiale a livello epatico.

Il farmaco è escreto principalmente nelle urine. Praticamente tutto il farmaco viene eliminato entro 6 giorni. Il fenofibrato è escreto principalmente in forma di acido fenofibrato e del suo glucuronide coniugato. Nei pazienti anziani la clearance plasmatica totale apparente dell'acido fenofibrato non si modifica.

Studi di farmacocinetica successivi alla somministrazione di una dose singola e al trattamento continuato hanno dimostrato che il farmaco non si accumula. L'acido fenofibrato non viene eliminato con l'emodialisi.

Emivita plasmatica media: l'emivita di eliminazione plasmatica dell'acido fenofibrato è di circa 20 ore.

La simvastatina è un substrato del CYP 3A4 e del trasportatore di efflusso della BCRP. La simvastatina viene attivamente trasportata negli epatociti dal trasportatore OATP1B1. I principali metaboliti della simvastatina presenti nel plasma umano sono il beta-idrossiacido e altri quattro metaboliti attivi. Dopo una dose orale di simvastatina radioattiva nell'uomo, il 13% della radioattività è stato escreto nelle urine e il 60% nelle feci entro 96 ore. La quantità rinvenuta nelle feci rappresenta gli equivalenti del medicinale assorbito escreti nella bile e il medicinale non assorbito. Dopo l'iniezione endovenosa del metabolita beta-idrossiacido, la sua emivita media è stata di 1,9 ore. Solo un valore medio dello 0,3% della dose endovenosa è stato escreto nelle urine come inibitori.

Gli effetti della somministrazione ripetuta di fenofibrato sulla farmacocinetica di una o di più dosi di simvastatina sono stati valutati in due studi di piccole dimensioni (n=12) seguiti da uno più grande (n=85) in soggetti sani.

In uno studio, l'AUC dell'acido della simvastatina, uno dei principali metaboliti attivi della simvastatina, è risultata ridotta del 42% (IC al 90% 24%-56%) quando una singola dose di

simvastatina 40 mg è stata associata alla somministrazione ripetuta di fenofibrato 160 mg. Nell'altro studio [Bergman et al, 2004] la co-somministrazione ripetuta di simvastatina 80 mg e fenofibrato 160 mg ha determinato una riduzione del 36% (IC al 90% 30%-42%) dell'AUC dell'acido della simvastatina. Nello studio di dimensioni più grandi è stata osservata una riduzione del 21% (IC al 90% 14%-27%) dell'AUC dell'acido della simvastatina dopo la co-somministrazione ripetuta di simvastatina 40 mg e fenofibrato 145 mg assunti alla sera. Questo dato non era significativamente diverso dalla riduzione del 29% (IC al 90% 22%-35%) dell'AUC dell'acido della simvastatina osservata quando la somministrazione concomitante è avvenuta a 12 ore di distanza: simvastatina 40 mg alla sera e fenofibrato 145 mg al mattino.

Non è stato studiato l'eventuale effetto del fenofibrato sugli altri metaboliti attivi della simvastatina.

L'esatto meccanismo di interazione non è noto. Nei dati clinici disponibili l'effetto sulla riduzione del colesterolo LDL non è stato considerato significativamente diverso rispetto alla simvastatina in monoterapia quando il colesterolo LDL è controllato al momento dell'inizio del trattamento.

La somministrazione ripetuta di simvastatina 40 o 80 mg, la dose massima registrata, non ha alterato i livelli plasmatici dell'acido fenofibrico allo stato stazionario.

#### Popolazioni speciali

I portatori dell'allele c.521T>C del gene SLCO1B1 presentano una minore attività di OATP1B1. L'esposizione media (AUC) del metabolita attivo principale, l'acido della simvastatina, è del 120% nei portatori eterozigoti dell'allele C (CT) e del 221% nei portatori omozigoti dell'allele C (CC) rispetto ai pazienti con il genotipo più comune (TT). L'allele C ha una frequenza del 18% nella popolazione europea. Nei pazienti con polimorfismo del gene SLCO1B1 esiste il rischio di maggiore esposizione alla simvastatina, che potrebbe determinare un aumento del rischio di rabbdomiolisi (vedere paragrafo 4.4).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non sono stati effettuati studi preclinici con l'associazione a dose fissa Cholib.

#### *Fenofibrato*

Studi di tossicità acuta non hanno prodotto informazioni rilevanti sulla tossicità specifica del fenofibrato.

In uno studio non clinico della durata di tre mesi condotto nel ratto con somministrazione orale di acido fenofibrico, il metabolita attivo del fenofibrato, sono state osservate tossicità per i muscoli scheletrici (in particolare quelli ricchi di miofibre di tipo I a ossidazione lenta) e degenerazione cardiaca, anemia e riduzione del peso corporeo a livelli di esposizione  $\geq 50$  volte l'esposizione nell'uomo per la tossicità scheletrica e  $> 15$  volte per la cardiomiotossicità.

In cani trattati per 3 mesi a esposizioni circa 7 volte superiori all'AUC clinica si sono verificati casi reversibili di ulcere ed erosioni nel tratto gastrointestinale.

Gli studi sulla mutagenicità del fenofibrato hanno dato risultati negativi.

Nel corso di studi di carcinogenicità in ratti e topi sono stati osservati tumori epatici attribuibili alla proliferazione dei perossisomi. Queste alterazioni sono specifiche per i piccoli roditori e non sono state osservate in altre specie animali a livelli di dose simili. Ciò non ha rilevanza per l'uso terapeutico negli esseri umani.

Studi in topi, ratti e conigli non hanno rivelato alcun effetto teratogeno. Sono stati osservati effetti embriotossici a dosi comprese nell'intervallo di tossicità per la madre. A dosi elevate sono stati osservati prolungamento del periodo di gestazione e difficoltà durante il parto.

Non sono stati riscontrati effetti sulla fertilità nel corso di studi non clinici sulla tossicità per la riproduzione condotti con il fenofibrato. Tuttavia in uno studio di tossicità a dosi ripetute sull'acido fenofibrico somministrato a cani in giovane età sono stati osservati ipospermia reversibile e vacuolazione testicolare nonché immaturità degli ovai.

#### *Simvastatina*

Sulla base di studi animali convenzionali di farmacodinamica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e carcinogenicità, non vi sono altri rischi per il paziente rispetto a quelli che possono essere attesi sulla base del meccanismo farmacologico. Alle dosi massime tollerate nel ratto e nel coniglio, la simvastatina non ha prodotto malformazioni fetali, e non ha avuto effetti sulla fertilità, sulla funzione riproduttiva o sullo sviluppo neonatale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Butilidrossianisolo (E320)  
Lattosio monoidrato  
Sodio laurilsolfato  
Amido, pregelatinizzato (di mais)  
Sodio docusato  
Saccarosio  
Acido citrico monoidrato (E330)  
Ipromellosa (E464)  
Crospovidone (E1202)  
Magnesio stearato (E572)  
Cellulosa microcristallina silicificata (composta da cellulosa microcristallina e silice colloidale anidra)  
Acido ascorbico (E300)

#### Rivestimento con film:

Alcool polivinilico, parzialmente idrolizzato (E1203)  
Diossido di titanio (E171)  
Talco (E553b)  
Lecitina (derivata dalla soia [E322])  
Gomma di xantano (E415)  
Ossido di ferro rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in alluminio/alluminio  
Confezioni: 10, 30 e 90 compresse rivestite con film.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Viatris Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublin  
Irlanda

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 26 Agosto 2013  
Data del rinnovo più recente: 16 Maggio 2018

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO  
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro i 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****ASTUCCIO DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Cholib 145 mg/20 mg compresse rivestite con film  
fenofibrato/simvastatina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 145 mg di fenofibrato e 20 mg di simvastatina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene: lattosio, saccarosio, lecitina (derivata dalla soia [E322]), giallo tramonto FCF (E110).

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse rivestite con film  
30 compresse rivestite con film  
90 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Viatris Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublin  
Irlanda

**12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/866/001 10 compresse rivestite con film  
EU/1/13/866/002 30 compresse rivestite con film  
EU/1/13/866/005 90 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Cholib 145 mg/20 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

<PC: {numero} [codice del prodotto]  
SN: {numero} [numero di serie]  
NN: {numero} [numero di rimborso nazionale o altro numero nazionale di identificazione del medicinale]>

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP****BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Cholib 145 mg/20 mg compresse  
fenofibrato/simvastatina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Viatris

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO  
ASTUCCIO DI CARTONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Cholib 145 mg/40 mg compresse rivestite con film  
fenofibrato/simvastatina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 145 mg di fenofibrato e 40 mg di simvastatina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene: lattosio, saccarosio, lecitina (derivata dalla soia [E322]).

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse rivestite con film  
30 compresse rivestite con film  
90 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Viatris Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublin  
Irlanda

**12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/866/003 10 compresse rivestite con film  
EU/1/13/866/004 30 compresse rivestite con film  
EU/1/13/866/006 90 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Cholib 145 mg/40 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

<PC: {numero} [codice del prodotto]  
SN: {numero} [numero di serie]  
NN: {numero} [numero di rimborso nazionale o altro numero nazionale di identificazione del medicinale]>

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP****BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Cholib 145 mg/40 mg compresse  
fenofibrato/simvastatina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Viatris

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Cholib 145 mg/20 mg compresse rivestite con film

fenofibrato/simvastatina

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Cholib e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Cholib
3. Come prendere Cholib
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Cholib
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Che cos'è Cholib e a che cosa serve

Cholib contiene due principi attivi diversi: fenofibrato (appartiene alla classe dei ‘fibrati’) e simvastatina (appartiene alla classe delle ‘statine’). Sono entrambi utilizzati per ridurre i livelli di colesterolo totale nel sangue, colesterolo “cattivo” (LDL) e sostanze grasse chiamate trigliceridi. Inoltre, entrambi aumentano i livelli di colesterolo “buono” (HDL).

#### Cosa devo sapere sul colesterolo e sui trigliceridi?

Il colesterolo è uno tra tanti grassi che si trovano nel sangue. Il colesterolo totale è formato principalmente da colesterolo LDL e HDL.

Il colesterolo LDL è comunemente detto colesterolo “cattivo” perché può accumularsi nelle pareti delle arterie e formare delle placche. Con il passar del tempo queste placche aumentano di dimensioni e finiscono per ostruire le arterie. Il colesterolo HDL è comunemente detto colesterolo “buono” perché evita che il colesterolo “cattivo” si accumuli nelle arterie e perché protegge contro le malattie di cuore.

I trigliceridi sono un altro tipo di grasso nel sangue. Essi possono aumentare il rischio di avere problemi di cuore.

Nella maggior parte delle persone all'inizio non ci sono segni che indicano il problema del colesterolo o dei trigliceridi. Il medico può misurare i lipidi con una semplice analisi del sangue. Vada regolarmente dal medico per tenere sotto controllo i livelli di lipidi.

Cholib è usato negli adulti a elevato rischio di problemi quali attacco di cuore e ictus, che presentano livelli elevati di 2 tipi di grassi (trigliceridi e colesterolo LDL) nel sangue. Viene somministrato per ridurre i trigliceridi e aumentare il colesterolo HDL in pazienti in cui il colesterolo LDL è già controllato con la sola simvastatina a una dose di 20 mg.

Questo medicinale viene somministrato per trattare i livelli elevati di grassi riducendo la quantità totale di trigliceridi (sostanze grasse) e di colesterolo LDL, nonché aumentando il colesterolo HDL.

Durante il trattamento con Cholib deve continuare ad adottare una dieta a basso contenuto di grassi o altre misure (ad es. esercizio fisico, diminuzione del peso).

## 2. Cosa deve sapere prima di prendere Cholib

### Non prenda Cholib:

- Se è allergico al fenofibrato o alla simvastatina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Cholib (elencati al paragrafo 6)
- Se è allergico alle arachidi, all'olio di arachidi, alla lecitina di soia o a sostanze correlate
- Se, mentre prendeva altri medicinali, ha avuto una reazione allergica o un danno alla pelle per la luce del sole o i raggi UV (tali medicinali comprendono altri fibrati e un medicinale antinfiammatorio chiamato "ketoprofene")
- Se ha problemi al fegato o alla cistifellea
- Se soffre di pancreatite (infiammazione del pancreas che causa dolore addominale) non causata da livelli elevati di grassi nel sangue
- Se ha problemi moderati o gravi ai reni
- Se ha avuto in passato problemi muscolari durante il trattamento per ridurre i livelli di grassi nel sangue con i principi attivi contenuti in questo medicinale o con altre statine (quali atorvastatina, pravastatina o rosuvastatina) o con fibrati (quali bezafibrato o gemfibrozil)
- Se sta già prendendo i seguenti medicinali:
  - danazol (un ormone sintetico utilizzato per trattare l'endometriosi)
  - ciclosporina (un medicinale usato spesso nei pazienti sottoposti a trapianto di organo)
  - itraconazolo, ketoconazolo, fluconazolo o posaconazolo (medicinali per le infezioni fungine)
  - inibitori della proteasi dell'HIV quali indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir (medicinali usati per le infezioni da HIV e per l'AIDS)
  - cobicitat (un medicinale usato per l'infezione da HIV)
  - glecaprevir o pibrentasvir (usati per trattare l'infezione da virus dell'epatite C)
  - eritromicina, claritromicina o telitromicina (medicinali per le infezioni batteriche)
  - nefazodone (un medicinale per la depressione)
- Se è già trattato e continuerà il trattamento con:
  - un fibrato (ad es. gemfibrozil)
  - una statina (medicinali per diminuire i livelli di grassi nel sangue, ad es. simvastatina, atorvastatina)
- Se ha meno di 18 anni di età
- Se è in gravidanza o allatta al seno

Non prenda Cholib se una qualsiasi delle suddette condizioni la riguarda. Se ha dubbi consulta il medico o il farmacista.

### Avvertenze e precauzioni:

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Cholib:

- se ha una ghiandola tiroidea ipoattiva (ipotiroidismo)
- se deve essere sottoposto a un intervento chirurgico. Potrebbe dover interrompere l'uso di Cholib per un breve periodo di tempo.
- se consuma grandi quantità di alcolici (più di 21 unità [210 ml] alla settimana di alcool puro)
- se avverte dolore al torace e le manca il respiro. Questi potrebbero essere segni di un coagulo di sangue nei polmoni (embolia polmonare)
- se soffre di una grave malattia ai polmoni

- se soffre di una malattia ai reni
- se lei o un suo familiare stretto soffre di problemi ai muscoli ritenuti familiari
- se sta assumendo oppure se negli ultimi 7 giorni ha assunto o le è stato somministrato un medicinale chiamato acido fusidico (medicinale per le infezioni batteriche)
- se sta assumendo agenti antivirali contro l'epatite C come elbasvir o grazoprevir (usati per trattare l'infezione da virus dell'epatite C)
- Se ha o ha avuto la miastenia (una malattia caratterizzata da debolezza muscolare generalizzata comprendente, in alcuni casi, i muscoli utilizzati per la respirazione) o la miastenia oculare (una malattia che provoca debolezza dei muscoli oculari), poiché le statine possono talvolta aggravare la miastenia o causarne la comparsa (vedere paragrafo 4)

Se una qualsiasi delle suddette condizioni la riguarda, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Cholib. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Inoltre, informi il medico o il farmacista se ha una debolezza muscolare costante. Potrebbero essere necessari ulteriori esami e medicinali per la diagnosi e il trattamento di questa condizione.

Prima di iniziare a prendere Cholib, il medico deve sottoporla a un esame del sangue per controllare la funzionalità del fegato.

Il medico potrebbe anche sottoporla a esami del sangue per controllare la funzionalità del fegato dopo che lei avrà iniziato a prendere Cholib.

Se lei soffre di diabete o è a rischio di sviluppare il diabete, durante il trattamento con questo medicinale il medico la terrà sotto stretto controllo. Lei è probabilmente a rischio di sviluppare il diabete se ha livelli elevati di zuccheri e grassi nel sangue, se è sovrappeso e se soffre di pressione alta.

Prima e dopo l'inizio del trattamento, il medico potrebbe sottoporla a un esame del sangue per controllarle i muscoli.

## **Bambini e adolescenti**

Cholib non deve essere somministrato a bambini e ad adolescenti (età inferiore a 18 anni).

## **Altri medicinali e Cholib**

È particolarmente importante che informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale compresi quelli senza obbligo di prescrizione e quelli a base di piante medicinali.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- o danazol (un ormone sintetico utilizzato per trattare l'endometriosi)
- o ciclosporina (un medicinale usato spesso nei pazienti sottoposti a trapianto di organo)
- o itraconazolo, ketoconazolo, fluconazolo o posaconazolo (medicinali per le infezioni fungine)
- o inhibitori della proteasi dell'HIV quali indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir (medicinali usati per le infezioni da HIV e per l'AIDS)
- o cobicistat (un medicinale usato per l'infezione da HIV)
- o glecaprevir o pibrentasvir (usati per trattare l'infezione da virus dell'epatite C)
- o eritromicina, claritromicina o telitromicina (medicinali per le infezioni batteriche)
- o nefazodone (un medicinale per la depressione)
- o un fibrato (ad es. fenofibrato, gemfibrozil)
- o una statina (ad es. simvastatina, atorvastatina)

Non prenda Cholib se una qualsiasi delle suddette condizioni la riguarda. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali (l'assunzione di Cholib con questi medicinali può aumentare il rischio di problemi muscolari):

- dosi elevate di almeno 1 grammo al giorno di niacina (acido nicotinico) o di un trattamento contenente niacina (medicinale per ridurre i livelli di grassi nel sangue)
- colchicina (un medicinale usato per trattare la gotta)

Non assuma l'acido fusidico (medicinale per le infezioni batteriche) mentre usa questo medicinale.

Oltre ai medicinali sopra elencati, informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- anticoagulanti quali warfarin, fluindione, fenprocumone o acenocumarolo (medicinali per prevenire i coaguli di sangue)
- pioglitazone (una classe particolare di medicinali per il trattamento del diabete)
- rifampicina (un medicinale usato per il trattamento della tubercolosi)
- elbasvir o grazoprevir (usati per trattare l'infezione da virus dell'epatite C)

Se una qualsiasi delle suddette condizioni la riguarda, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Cholib. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### **Cholib con cibi e bevande**

Il succo di pompelmo contiene uno o più componenti che modificano il modo in cui Cholib viene trasformato nel corpo. Non consumi succo di pompelmo insieme a Cholib perché il succo di pompelmo potrebbe aumentare il rischio di problemi muscolari.

### **Gravidanza e allattamento**

- Non prenda Cholib se è in corso una gravidanza oppure se sospetta o sta pianificando una gravidanza. Se inizia una gravidanza mentre sta prendendo Cholib, ne interrompa immediatamente l'assunzione e si rivolga al medico.
- Non prenda Cholib se sta allattando al seno o prevede di allattare al seno perché non è noto se il medicinale passi nel latte materno.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:**

Non si prevede che Cholib alteri la capacità di guidare veicoli o usare utensili e macchinari. Tuttavia, va tenuto presente che alcune persone avvertono capogiro dopo aver assunto Cholib.

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Cholib**

Cholib contiene alcuni tipi di zuccheri chiamati lattosio e saccarosio. Se le è stata diagnosticata un'intolleranza a qualche zucchero, si rivolga al medico prima di prendere questo medicinale.

Cholib contiene lecitina di soia. Se è allergico alle arachidi, alla soia o all'olio di arachidi, non usi Cholib.

Cholib contiene giallo tramonto FCF (E110) che può causare reazioni allergiche.

### **3. Come prendere Cholib**

Prenda questo medicinale sempre seguendo esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il medico determinerà la dose appropriata per lei, a seconda della sua condizione, del suo trattamento attuale e del suo stato di rischio personale.

La dose abituale è una compressa al giorno.

Può prendere Cholib con o senza cibo.

Ingoi la compressa con un bicchiere d'acqua.

Non rompa o mastichi la compressa.

Durante il trattamento con Cholib deve continuare ad adottare una dieta a basso contenuto di grassi o altre misure (ad es. esercizio fisico, diminuzione del peso).

#### **Se prende più Cholib di quanto deve**

Se ha preso più Cholib di quanto doveva o se qualcun altro ha preso il medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'ospedale più vicino.

#### **Se dimentica di prendere Cholib**

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa. Prenda la compressa successiva all'orario abituale il giorno dopo. Se questo la preoccupa, si rivolga al medico o al farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, Cholib può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

- Dolore, dolorabilità o debolezza muscolare inesplicabili potrebbero essere segni di problemi ai muscoli. Se manifesta questi sintomi, si rivolga immediatamente al medico perché, in rare occasioni, si sono verificati casi di problemi gravi ai muscoli, compresa rottura muscolare che causa danni ai reni; molto raramente si sono verificati casi di morte. Rispetto a un fibrato o a una statina assunti da soli, il rischio di rottura muscolare è maggiore quando si prendono questi 2 medicinali insieme, come in Cholib. Il rischio è più alto nelle donne o nei pazienti che hanno compiuto i 65 anni di età.

Alcuni pazienti hanno manifestato i seguenti effetti indesiderati gravi durante l'assunzione di fenofibrato o simvastatina (entrambi principi attivi di Cholib):

- reazioni di ipersensibilità (allergie) che comprendono: gonfiore del viso, della lingua e della gola che può causare difficoltà respiratorie (angioedema) (raro)
- una reazione allergica grave che causa difficoltà respiratorie o vertigini (anafilassi) (molto raro)
- reazione di ipersensibilità a Cholib con sintomi quali: dolore o infiammazione delle articolazioni, infiammazione dei vasi sanguigni, formazione insolita di lividi, eruzioni cutanee e gonfiore, orticaria, sensibilità cutanea alla luce del sole, febbre, vampate di calore, mancanza di respiro e sensazione di malessere, malattie simili al lupus (compresi eruzione cutanea, disturbi alle articolazioni ed effetti sui globuli bianchi)
- crampo oppure dolore, dolorabilità o debolezza muscolare, rottura muscolare: questi potrebbero essere segni di infiammazione o rottura dei muscoli, che può causare danni ai reni o anche la morte
- mal di stomaco: questo potrebbe essere un segno di infiammazione del pancreas (pancreatite)

- dolore al torace e mancanza di respiro: questi potrebbero essere segni di un coagulo di sangue nei polmoni (embolia polmonare)
- dolore, arrossamento o gonfiore alle gambe: questi potrebbero essere segni di un coagulo di sangue nella gamba (trombosi venosa profonda)
- ingiallimento della pelle e del bianco degli occhi (ittero) o aumento degli enzimi epatici: questi potrebbero essere segni di infiammazione del fegato (epatite e insufficienza epatica)
- aumentata sensibilità della pelle alla luce del sole, alle lampade solari e ai lettini solari
- eruzione cutanea che può verificarsi sulla pelle o ulcere nella bocca (eruzioni lichenoidi da medicinale)

Se si manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati gravi sopra citati, interrompa l'assunzione di Cholib e si rivolga immediatamente al medico oppure al pronto soccorso dell'ospedale più vicino perché potrebbe avere bisogno di un trattamento medico urgente.

Alcuni pazienti hanno manifestato i seguenti effetti indesiderati durante l'assunzione di Cholib, fenofibrato o simvastatina:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- aumento del livello di “creatinina” (sostanza escreta dai reni) nel sangue
- aumento dei livelli di “omocisteina” nel sangue (una quantità eccessiva di questo amminoacido nel sangue è correlata a un rischio più elevato di malattia cardiaca coronarica, di ictus e di malattia vascolare periferica, sebbene non sia stato stabilito un collegamento causale)

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- aumento del numero di piastrine nel sangue
- aumenti dei valori di funzionalità epatica (transaminasi) negli esami del sangue
- disturbi della digestione (mal di stomaco, nausea, vomito, diarrea e flatulenza)
- infezione delle vie respiratorie superiori

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- problemi muscolari
- calcoli biliari
- eruzioni cutanee, prurito, chiazze rosse sulla pelle
- mal di testa
- difficoltà sessuali

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

- basso numero di globuli rossi (anemia)
- intorpidimento o debolezza alle braccia e alle gambe
- confusione
- sensazione di capogiro
- sensazione di estrema stanchezza (astenia)
- aumento dell’“urea” (prodotta dai reni), riscontrabile con esami
- aumento della “gamma-glutamilmiltransferasi” (prodotta dal fegato), riscontrabile con esami
- aumento della “fosfatasi alcalina” (prodotta dal sistema biliare), riscontrabile con esami
- aumento della “creatinfosfochinasi” (prodotta dai muscoli), riscontrabile con esami
- diminuzione dell'emoglobina (che trasporta l'ossigeno nel sangue) e dei globuli bianchi, riscontrabile con esami
- problemi a dormire
- compromissione della memoria o perdita di memoria
- perdita di capelli

- stitichezza
- difficoltà di digestione
- visione offuscata e compromissione della visione

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 10.000):

- ginecomastia (ingrossamento della mammella nell'uomo)

Sono stati segnalati anche i seguenti effetti indesiderati, ma la loro frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili (frequenza non nota):

- grave eruzione cutanea allergica con formazione di vescicole
- complicazioni dei calcoli biliari quali una colica causata da calcoli nel dotto biliare, infezione del dotto biliare o della cistifellea
- diabete mellito
- disfunzione erektille
- sensazione di depressione
- disturbi del sonno, compresi incubi
- malattia polmonare specifica con difficoltà di respirazione (chiamata malattia polmonare interstiziale)
- debolezza muscolare costante
- aumento dell'“emoglobina glicosilata” e dei livelli di glucosio nel sangue (marcatori per il controllo del glucosio nel sangue nel diabete mellito), riscontrabile con esami
- Miastenia gravis (una malattia che provoca debolezza muscolare generalizzata comprendente, in alcuni casi, i muscoli utilizzati per la respirazione). Miastenia oculare (una malattia che provoca debolezza dei muscoli oculari).  
Si rivolga al medico se manifesta debolezza alle braccia o alle gambe che peggiora dopo periodi di attività, visione doppia o abbassamento delle palpebre, difficoltà a deglutire o respiro affannoso.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare Cholib**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Cholib dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Cholib**

I principi attivi sono fenofibrato e simvastatina. Ogni compressa contiene 145 mg di fenofibrato e 20 mg di simvastatina.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Gli altri componenti sono:

Nucleo della compressa:

Butilidrossianisolo (E320), lattosio monoidrato, sodio laurilsolfato, amido, pregelatinizzato (di mais), sodio docusato, saccarosio, acido citrico monoidrato (E330), ipromellosa (E464), crospovidone (E1202), magnesio stearato (E572), cellulosa microcristallina silicificata (composta da cellulosa microcristallina e silice colloidale anidra), acido ascorbico (E300).

Rivestimento con film:

Alcool polivinilico parzialmente idrolizzato (E1203), diossido di titanio (E171), talco (E553b), lecitina (derivata dalla soia [E322]), gomma di xantano (E415), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172), giallo tramonto FCF (E110).

### **Descrizione dell'aspetto di Cholib e contenuto della confezione**

Compressa rivestita con film ovale, biconvessa, di colore marrone chiaro, con bordi smussati e la scritta 145/20 incisa su un lato. Le dimensioni del diametro sono approssimativamente di 19,3 x 9,3 mm e il peso della compressa è di circa 734 mg.

Le compresse sono fornite in blister contenenti 10, 30 o 90 compresse, confezionati in scatole di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:**

Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irlanda

#### **Produttore:**

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

#### **België/Belgique/Belgien**

Viatris

Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

#### **Ireland**

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

#### **Norge**

Viatris AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

#### **България**

Майлан ЕООД

Тел.: + 359 2 4455 400

#### **Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

#### **Österreich**

Viatris Austria GmbH

Tel: + 43 1 863 90

#### **Česká republika**

Viatris CZ s.r.o.

#### **Italia**

Viatris Italia S.r.l.

#### **Polska**

Viatris Healthcare Sp. z o.o.

Tel: +420 222 004 400

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Tel: +48 22 546 64 00

**Danmark**

Viatris ApS  
Tlf. +45 28 11 69 32

**Kύπρος**

GPA PharmaceuticalsLtd  
Τηλ: +357 22863100

**Portugal**

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

**Deutschland**

Viatris Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Latvija**

Viatris SIA  
Tel: + 371 67 605 580

**România**

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

**Eesti**

Viatris OÜ  
Tel: + 372 6363052

**Lietuva**

Viatris UAB  
Tel: +370 52 051 288

**Slovenija**

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

**Ελλάδα**

Viatris Hellas Ltd  
Τηλ.: +30 2100 100 002

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatris  
Tel/Tél: + 32 2 658 6100

**Slovenská republika**

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

**España**

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

**Magyarország**

Viatris Healthcare Kft  
Tel: +36 1 465 2100

**Suomi/Finland**

Viatris Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**France**

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

**Malta**

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

**Sverige**

Viatris AB  
Tel: +46 8 630 19 00

**Hrvatska**

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

**Nederland**

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

**United Kingdom (Northern**

**Ireland)**  
Mylan IRE Healthcare Ltd  
Tel: +353 18711600

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Cholib 145 mg/40 mg compresse rivestite con film

fenofibrato/simvastatina

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Cholib e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Cholib
3. Come prendere Cholib
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Cholib
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Che cos'è Cholib e a che cosa serve

Cholib contiene due principi attivi diversi: fenofibrato (appartiene alla classe dei ‘fibrati’) e simvastatina (appartiene alla classe delle ‘statine’). Sono entrambi utilizzati per ridurre i livelli di colesterolo totale nel sangue, colesterolo “cattivo” (LDL) e sostanze grasse chiamate trigliceridi. Inoltre, entrambi aumentano i livelli di colesterolo “buono” (HDL).

#### Cosa devo sapere sul colesterolo e sui trigliceridi?

Il colesterolo è uno tra tanti grassi che si trovano nel sangue. Il colesterolo totale è formato principalmente da colesterolo LDL e HDL.

Il colesterolo LDL è comunemente detto colesterolo “cattivo” perché può accumularsi nelle pareti delle arterie e formare delle placche. Con il passar del tempo queste placche aumentano di dimensioni e finiscono per ostruire le arterie. Il colesterolo HDL è comunemente detto colesterolo “buono” perché evita che il colesterolo “cattivo” si accumuli nelle arterie e perché protegge contro le malattie di cuore.

I trigliceridi sono un altro tipo di grasso nel sangue. Essi possono aumentare il rischio di avere problemi di cuore.

Nella maggior parte delle persone all'inizio non ci sono segni che indicano il problema del colesterolo o dei trigliceridi. Il medico può misurare i lipidi con una semplice analisi del sangue. Vada regolarmente dal medico per tenere sotto controllo i livelli di lipidi.

Cholib è usato negli adulti a elevato rischio di problemi quali attacco di cuore e ictus, che presentano livelli elevati di 2 tipi di grassi (trigliceridi e colesterolo LDL) nel sangue. Viene somministrato per ridurre i trigliceridi e aumentare il colesterolo HDL in pazienti in cui il colesterolo LDL è già controllato con la sola simvastatina a una dose di 40 mg.

Questo medicinale viene somministrato per trattare i livelli elevati di grassi riducendo la quantità totale di trigliceridi (sostanze grasse) e di colesterolo LDL, nonché aumentando il colesterolo HDL.

Durante il trattamento con Cholib deve continuare ad adottare una dieta a basso contenuto di grassi o altre misure (ad es. esercizio fisico, diminuzione del peso).

## 2. Cosa deve sapere prima di prendere Cholib

### Non prenda Cholib:

- Se è allergico al fenofibrato o alla simvastatina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Cholib (elencati al paragrafo 6)
- Se è allergico alle arachidi, all'olio di arachidi, alla lecitina di soia o a sostanze correlate
- Se, mentre prendeva altri medicinali, ha avuto una reazione allergica o un danno alla pelle per la luce del sole o i raggi UV (tali medicinali comprendono altri fibrati e un medicinale antinfiammatorio chiamato "ketoprofene")
- Se ha problemi al fegato o alla cistifellea
- Se soffre di pancreatite (infiammazione del pancreas che causa dolore addominale) non causata da livelli elevati di grassi nel sangue
- Se ha problemi moderati o gravi ai reni
- Se ha avuto in passato problemi muscolari durante il trattamento per ridurre i livelli di grassi nel sangue con i principi attivi contenuti in questo medicinale o con altre statine (quali atorvastatina, pravastatina o rosuvastatina) o con fibrati (quali bezafibrato o gemfibrozil)
- Se sta già prendendo i seguenti medicinali:
  - danazol (un ormone sintetico utilizzato per trattare l'endometriosi)
  - ciclosporina (un medicinale usato spesso nei pazienti sottoposti a trapianto di organo)
  - itraconazolo, ketoconazolo, fluconazolo o posaconazolo (medicinali per le infezioni fungine)
  - inibitori della proteasi dell'HIV quali indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir (medicinali usati per le infezioni da HIV e per l'AIDS)
  - cobicitat (un medicinale usato per l'infezione da HIV)
  - eritromicina, claritromicina o telitromicina (medicinali per le infezioni batteriche)
  - nefazodone (un medicinale per la depressione)
  - amiodarone (un medicinale per il battito cardiaco irregolare) o verapamil (un medicinale per la pressione alta, per il dolore al torace associato a malattia cardiaca o per altre malattie cardiache) agenti antivirali contro l'epatite C come elbasvir, grazoprevir, glecaprevir o pibrentasvir (usati per trattare l'infezione da virus dell'epatite C)
- Se è già trattato e continuerà il trattamento con:
  - un fibrato (ad es. gemfibrozil)
  - una statina (medicinali per diminuire i livelli di grassi nel sangue, ad es. simvastatina, atorvastatina)
- Se ha meno di 18 anni di età
- Se è in gravidanza o allatta al seno

Non prenda Cholib se una qualsiasi delle suddette condizioni la riguarda. Se ha dubbi consulta il medico o il farmacista.

### Avvertenze e precauzioni:

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Cholib:

- se ha una ghiandola tiroidea ipoattiva (ipotiroidismo)
- se deve essere sottoposto a un intervento chirurgico. Potrebbe dover interrompere l'uso di Cholib per un breve periodo di tempo.
- se consuma grandi quantità di alcolici (più di 21 unità [210 ml] alla settimana di alcool puro)

- se avverte dolore al torace e le manca il respiro. Questi potrebbero essere segni di un coagulo di sangue nei polmoni (embolia polmonare)
- se soffre di una grave malattia ai polmoni
- se soffre di una malattia ai reni
- se lei o un suo familiare stretto soffre di problemi ai muscoli ritenuti familiari
- se sta assumendo oppure se negli ultimi 7 giorni ha assunto o le è stato somministrato un medicinale chiamato acido fusidico (medicinale per le infezioni batteriche)
- se sta assumendo agenti antivirali contro l'epatite C come elbasvir o grazoprevir (usati per trattare l'infezione da virus dell'epatite C)
- Se ha o ha avuto la miastenia (una malattia caratterizzata da debolezza muscolare generalizzata comprendente, in alcuni casi, i muscoli utilizzati per la respirazione) o la miastenia oculare (una malattia che provoca debolezza dei muscoli oculari), poiché le statine possono talvolta aggravare la miastenia o causarne la comparsa (vedere paragrafo 4).

Se una qualsiasi delle suddette condizioni la riguarda, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Cholib. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Inoltre, informi il medico o il farmacista se ha una debolezza muscolare costante. Potrebbero essere necessari ulteriori esami e medicinali per la diagnosi e il trattamento di questa condizione.

Prima di iniziare a prendere Cholib, il medico deve sottoporla a un esame del sangue per controllare la funzionalità del fegato.

Il medico potrebbe anche sottoporla a esami del sangue per controllare la funzionalità del fegato dopo che lei avrà iniziato a prendere Cholib.

Se lei soffre di diabete o è a rischio di sviluppare il diabete, durante il trattamento con questo medicinale il medico la terrà sotto stretto controllo. Lei è probabilmente a rischio di sviluppare il diabete se ha livelli elevati di zuccheri e grassi nel sangue, se è sovrappeso e se soffre di pressione alta.

Prima e dopo l'inizio del trattamento, il medico potrebbe sottoporla a un esame del sangue per controllarle i muscoli.

#### Bambini e adolescenti

Cholib non deve essere somministrato a bambini e ad adolescenti (età inferiore a 18 anni).

#### Altri medicinali e Cholib

È particolarmente importante che informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale compresi quelli senza obbligo di prescrizione e quelli a base di piante medicinali.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- danazol (un ormone sintetico utilizzato per trattare l'endometriosi)
- ciclosporina (un medicinale usato spesso nei pazienti sottoposti a trapianto di organo)
- itraconazolo, ketoconazolo, fluconazolo o posaconazolo (medicinali per le infezioni fungine)
- inibitori della proteasi dell'HIV quali indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir (medicinali usati per le infezioni da HIV e per l'AIDS)
- cobicistat (un medicinale usato per l'infezione da HIV)
- elbasvir, grazoprevir, glecaprevir o pibrentasvir (usati per trattare l'infezione da virus dell'epatite C)
- eritromicina, claritromicina o telitromicina (medicinali per le infezioni batteriche)
- nefazodone (un medicinale per la depressione)

- amiodarone (un medicinale per il battito cardiaco irregolare) o verapamil (un medicinale per la pressione alta, per il dolore al torace associato a malattia cardiaca o per altre malattie cardiache)
- un fibrato (ad es. fenofibrato, gemfibrozil)
- una statina (ad es. simvastatina, atorvastatina)

Non prenda Cholib se una qualsiasi delle suddette condizioni la riguarda. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali (l'assunzione di Cholib con questi medicinali può aumentare il rischio di problemi muscolari):

- dosi elevate di almeno 1 grammo al giorno di niacina (acido nicotinico) o di un trattamento contenente niacina (medicinale per ridurre i livelli di grassi nel sangue)
- colchicina (un medicinale usato per trattare la gotta)

Non assuma l'acido fusidico (medicinale per le infezioni batteriche) mentre usa questo medicinale.

Oltre ai medicinali sopra elencati, informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- anticoagulanti quali warfarin, fluindione, fenprocumone o acenocumarolo (medicinali per prevenire i coaguli di sangue)
- pioglitazone (una classe particolare di medicinali per il trattamento del diabete)
- rifampicina (un medicinale usato per il trattamento della tubercolosi)

Se una qualsiasi delle suddette condizioni la riguarda, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Cholib. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### **Cholib con cibi e bevande**

Il succo di pompelmo contiene uno o più componenti che modificano il modo in cui Cholib viene trasformato nel corpo. Non consumi succo di pompelmo insieme a Cholib perché il succo di pompelmo potrebbe aumentare il rischio di problemi muscolari.

### **Gravidanza e allattamento**

- Non prenda Cholib se è in corso una gravidanza oppure se sospetta o sta pianificando una gravidanza. Se inizia una gravidanza mentre sta prendendo Cholib, ne interrompa immediatamente l'assunzione e si rivolga al medico.
- Non prenda Cholib se sta allattando al seno o prevede di allattare al seno perché non è noto se il medicinale passi nel latte materno.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:**

Non si prevede che Cholib alteri la capacità di guidare veicoli o usare utensili e macchinari. Tuttavia, va tenuto presente che alcune persone avvertono capogiro dopo aver assunto Cholib.

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Cholib**

Cholib contiene alcuni tipi di zuccheri chiamati lattosio e saccarosio. Se le è stata diagnosticata un'intolleranza a qualche zucchero, si rivolga al medico prima di prendere questo medicinale. Cholib contiene lecitina di soia. Se è allergico alle arachidi, alla soia o all'olio di arachidi, non usi Cholib.

### **3. Come prendere Cholib**

Prenda questo medicinale sempre seguendo esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il medico determinerà la dose appropriata per lei, a seconda della sua condizione, del suo trattamento attuale e del suo stato di rischio personale.

La dose abituale è una compressa al giorno.

Può prendere Cholib con o senza cibo.

Ingoi la compressa con un bicchiere d'acqua.

Non rompa o mastichi la compressa.

Durante il trattamento con Cholib deve continuare ad adottare una dieta a basso contenuto di grassi o altre misure (ad es. esercizio fisico, diminuzione del peso).

#### **Se prende più Cholib di quanto deve**

Se ha preso più Cholib di quanto doveva o se qualcun altro ha preso il medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'ospedale più vicino.

#### **Se dimentica di prendere Cholib**

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa. Prenda la compressa successiva all'orario abituale il giorno dopo. Se questo la preoccupa, si rivolga al medico o al farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, Cholib può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

- Dolore, dolorabilità o debolezza muscolare inesplicabili potrebbero essere segni di problemi ai muscoli. Se manifesta questi sintomi, si rivolga immediatamente al medico perché, in rare occasioni, si sono verificati casi di problemi gravi ai muscoli, compresa rottura muscolare che causa danni ai reni; molto raramente si sono verificati casi di morte. Rispetto a un fibrato o a una statina assunti da soli, il rischio di rottura muscolare è maggiore quando si prendono questi 2 medicinali insieme, come in Cholib. Il rischio è più alto nelle donne o nei pazienti che hanno compiuto i 65 anni di età.

Alcuni pazienti hanno manifestato i seguenti effetti indesiderati gravi durante l'assunzione di fenofibrato o simvastatina (entrambi principi attivi di Cholib):

- reazioni di ipersensibilità (allergie) che comprendono: gonfiore del viso, della lingua e della gola che può causare difficoltà respiratorie (angioedema) (raro)
- una reazione allergica grave che causa difficoltà respiratorie o vertigini (anafilassi) (molto raro)
- reazione di ipersensibilità a Cholib con sintomi quali: dolore o infiammazione delle articolazioni, infiammazione dei vasi sanguigni, formazione insolita di lividi, eruzioni cutanee e gonfiore, orticaria, sensibilità cutanea alla luce del sole, febbre, vampate di calore, mancanza di respiro e sensazione di malessere, malattie simili al lupus (compresi eruzione cutanea, disturbi alle articolazioni ed effetti sui globuli bianchi)

- crampo oppure dolore, dolorabilità o debolezza muscolare, rottura muscolare: questi potrebbero essere segni di infiammazione o rottura dei muscoli, che può causare danni ai reni o anche la morte
- mal di stomaco: questo potrebbe essere un segno di infiammazione del pancreas (pancreatite)
- dolore al torace e mancanza di respiro: questi potrebbero essere segni di un coagulo di sangue nei polmoni (embolia polmonare)
- dolore, arrossamento o gonfiore alle gambe: questi potrebbero essere segni di un coagulo di sangue nella gamba (trombosi venosa profonda)
- ingiallimento della pelle e del bianco degli occhi (ittero) o aumento degli enzimi epatici: questi potrebbero essere segni di infiammazione del fegato (epatite e insufficienza epatica)
- aumentata sensibilità della pelle alla luce del sole, alle lampade solari e ai lettini solari
- eruzione cutanea che può verificarsi sulla pelle o ulcere nella bocca (eruzioni lichenoidi da medicinale)

Se si manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati gravi sopra citati, interrompa l'assunzione di Cholib e si rivolga immediatamente al medico oppure al pronto soccorso dell'ospedale più vicino perché potrebbe avere bisogno di un trattamento medico urgente.

Alcuni pazienti hanno manifestato i seguenti effetti indesiderati durante l'assunzione di Cholib, fenofibrato o simvastatina:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- aumento del livello di "creatinina" (sostanza escreta dai reni) nel sangue
- aumento dei livelli di "omocisteina" nel sangue (una quantità eccessiva di questo amminoacido nel sangue è correlata a un rischio più elevato di malattia cardiaca coronarica, di ictus e di malattia vascolare periferica, sebbene non sia stato stabilito un collegamento causale)

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- aumento del numero di piastrine nel sangue
- aumenti dei valori di funzionalità epatica (transaminasi) negli esami del sangue
- disturbi della digestione (mal di stomaco, nausea, vomito, diarrea e flatulenza)
- infezione delle vie respiratorie superiori

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- problemi muscolari
- calcoli biliari
- eruzioni cutanee, prurito, chiazze rosse sulla pelle
- mal di testa
- difficoltà sessuali

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

- basso numero di globuli rossi (anemia)
- intorpidimento o debolezza alle braccia e alle gambe
- confusione
- sensazione di capogiro
- sensazione di estrema stanchezza (astenia)
- aumento dell'"urea" (prodotta dai reni), riscontrabile con esami
- aumento della "gamma-glutamilmtransferasi" (prodotta dal fegato), riscontrabile con esami
- aumento della "fosfatasi alcalina" (prodotta dal sistema biliare), riscontrabile con esami
- aumento della "creatinfosfochinasi" (prodotta dai muscoli), riscontrabile con esami

- diminuzione dell'emoglobina (che trasporta l'ossigeno nel sangue) e dei globuli bianchi, riscontrabile con esami
- problemi a dormire
- compromissione della memoria o perdita di memoria
- perdita di capelli
- stitichezza
- difficoltà di digestione
- visione offuscata e compromissione della visione

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 10.000):

- ginecomastia (ingrossamento della mammella nell'uomo)

Sono stati segnalati anche i seguenti effetti indesiderati, ma la loro frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili (frequenza non nota):

- grave eruzione cutanea allergica con formazione di vescicole
- complicazioni dei calcoli biliari quali una colica causata da calcoli nel dotto biliare, infezione del dotto biliare o della cistifellea
- diabete mellito
- disfunzione erektil
- sensazione di depressione
- disturbi del sonno, compresi incubi
- malattia polmonare specifica con difficoltà di respirazione (chiamata malattia polmonare interstiziale)
- debolezza muscolare costante
- aumento dell'“emoglobina glicosilata” e dei livelli di glucosio nel sangue (marcatori per il controllo del glucosio nel sangue nel diabete mellito), riscontrabile con esami
- Miastenia gravis (una malattia che provoca debolezza muscolare generalizzata comprendente, in alcuni casi, i muscoli utilizzati per la respirazione). Miastenia oculare (una malattia che provoca debolezza dei muscoli oculari).

Si rivolga al medico se manifesta debolezza alle braccia o alle gambe che peggiora dopo periodi di attività, visione doppia o abbassamento delle palpebre, difficoltà a deglutire o respiro affannoso.

### Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.** Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Cholib

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Cholib dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Cholib**

I principi attivi sono fenofibrato e simvastatina. Ogni compressa contiene 145 mg di fenofibrato e 40 mg di simvastatina.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Gli altri componenti sono:

Nucleo della compressa:

Butilidrossianisolo (E320), lattosio monoidrato, sodio laurilsolfato, amido, pregelatinizzato (di mais), sodio docusato, saccarosio, acido citrico monoidrato (E330), ipromellosa (E464), crospovidone (E1202), magnesio stearato (E572), cellulosa microcristallina silicificata (composta da cellulosa microcristallina e silice colloidale anidra), acido ascorbico (E300).

Rivestimento con film:

Alcool polivinilico parzialmente idrolizzato (E1203), diossido di titanio (E171), talco (E553b), lecitina (derivata dalla soia [E322]), gomma di xantano (E415), ossido di ferro rosso (E172).

### **Descrizione dell'aspetto di Cholib e contenuto della confezione**

Compressa rivestita con film ovale, biconvessa, di colore rosso mattone, con bordi smussati e la scritta 145/40 incisa su un lato. Le dimensioni del diametro sono approssimativamente di 19,3 x 9,3 mm e il peso della compressa è di circa 840 mg.

Le compresse sono fornite in blister contenenti 10, 30 o 90 compresse, confezionati in scatole di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:**

Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irlanda

#### **Produttore:**

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

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

#### **België/Belgique/Belgien**

Viatris

Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

#### **Ireland**

Viatris Limited Tel: 353 1  
8711600

#### **Norge**

Viatris AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

#### **България**

Майлан ЕООД

Тел.: + 359 2 4455 400

#### **Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

#### **Österreich**

Viatris Austria GmbH  
Tel: + 43 1 863 90

**Česká republika**

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

**Danmark**

Viatris ApS  
Tlf. +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatris Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

Viatris OÜ  
Tel: + 372 6363052

**Ελλάδα**

Viatris Hellas Ltd  
Τηλ.: +30 2100 100 002

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Italia**

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

**Kύπρος**

CPO Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatris SIA  
Tel: + 371 67 605 580

**Lietuva**

Viatris UAB  
Tel: +370 52 051 288

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatris  
Tel/Tél: + 32 2 658 6100

**Magyarország**

Viatris Healthcare Kft  
Tel: +36 1 465 2100

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatris Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatris AB  
Tel: +46 8 630 19 00

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.