

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cholib 145 mg/20 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 145 mg fenofibrato ir 20 mg simvastatino.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas:

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 160,1 mg laktozės (monohidrato), 145 mg sacharozės, 0,7 mg lecitino (iš sojos pupelių (E322)) ir 0,17 mg saulėlydžio geltonojo FCF (E110).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Ovali, abipus išgaubta, rusvos spalvos plėvele dengta tabletė nuožulniais kraštais su užrašu „145/20“ vienoje pusėje, maždaug 19,3 x 9,3 mm dydžio ir 734 mg svorio.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Cholib skiriamas kaip papildoma dietos ir fizinio krūvio gydymo priemonė suaugusiems pacientams, esantiems didelės širdies ir kraujagyslių ligų rizikos grupėje, kuriems diagnozuota mišrioji dislipidemija, siekiant sumažinti trigliceridų kiekį ir padidinti DTL cholesterolio kiekį, jei MTL cholesterolio kiekis tinkamai reguliuojamas atitinkamos dozės simvastatino monoterapija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Prieš pradėdant gydymą Cholib turi būti skirtas atitinkamas antrinių hiperlipidemijos priežasčių, pvz., nekontroliuojamo 2 tipo cukrinio diabeto, hipotiroidizmo, nefrozinio sindromo, disproteinemijos, obstrukcinių kepenų ligų, farmakologinio gydymo (pvz., geriamaisiais estrogenais) poveikio, alkoholizmo gydymas. Be to, pacientai turi laikytis standartinės cholesterolio ir trigliceridų kiekį mažinančios dietos, kuri turi būti tęsiama gydant Cholib.

Dozavimas

Rekomenduojama gerti vieną tabletę per dieną. Reikia atsisakyti greipfrutų sulčių (žr. 4.5 skyrių).

Atsakas į gydymą stebimas pagal serumo lipidų kiekį (bendrą cholesterolio kiekį (ang. total cholesterol, TC), MTL cholesterolio ir trigliceridų (TG) kiekį).

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Dozės koreguoti nereikia. Rekomenduojama įprasta dozė. Cholib negalima vartoti pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, kai apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis < 60 ml/min/1,73 m² (žr. 4.3 skyrių).

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Cholib negalima vartoti pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų nepakankamumu, kai apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis < 60 ml/min/1,73 m² (žr. 4.3 skyrių).

Cholib turi būti vartojamas atsargiai, jei pacientas serga lengvu inkstų nepakankamumu, kai apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis yra 60–89 ml/min/1,73 m² (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, Cholib poveikis netirtas, todėl šiai pacientų grupei jo vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Cholib negalima vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų (žr. 4.3 skyrių).

Kartu vartojami vaistai

Pacientams, kurie kartu su Cholib vartoja preparatų, kurių sudėtyje yra elbasviro arba grazopreviro, simvastatino dozė neturi viršyti 20 mg per parą. (Žr. 4.4 ir 4.5 skyrius.)

Vartojimo metodas

Tabletė turi būti nuryjama nesmulkinta, užgeriant stikline vandens. Tablečių negalima laužyti ar kramtyti. Jos gali būti vartojamos su maistu ar be jo (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, žemės riešutams, sojai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (taip pat žr. 4.4 skyrių).
- Gydančiais fibratais arba ketoprofenu pasireiškę alergija šviesai arba fototoksinė reakcija.
- Aktyvi kepenų liga ar dėl nepaaiškinamos priežasties nuolat padidėjęs transaminazių aktyvumas serume.
- Nustatyta tulžies pūslės liga.
- Lėtinis ar ūminis pankreatitas, išskyrus sunkios hipertrigliceridemijos sukeltą ūminį pankreatitą.
- Vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų nepakankamumas (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis < 60 ml/min/1,73 m²).
- Vartojimas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (medžiagomis, kurios apytiksliai 5 kartus ar net daugiau padidina AUC) (t. y., itraconazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, vorikonazolu, ŽIV proteazės inhibitoriais [pvz., nelfinaviru], bocepreviru, telapreviru, eritromicinu, klaritromicinu, telitromicinu, nefazodonu ir vaistinėmis preparatais, kurių sudėtyje yra kobicistato) (žr. 4.4 ir 4.5 skyrių).
- Vartojimas kartu su gemfibroziliu, ciklosporinu ar danazolu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrių).
- Vartojimas kartu su glekapreviru / pibrentasviru (žr. 4.5 skyrių).
- Vaikų populiacija (iki 18 metų).
- Nėštumas ir žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).
- Gydančiais statiniais ir (arba) fibratais, pacientui buvo diagnozuota miopatija ir (arba) rabdomiolizė, arba taikant ankstesnį gydymą statiniais patvirtinta padidėjusi, daugiau kaip 5 kartus viršutinę normos ribą (VNR) viršijanti kreatinfosfokinazės koncentracija (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Raumenys

Vartojant lipidų kiekį mažinančių preparatų, pvz., fibratų ir statinų, buvo pasireiškusios skeleto raumenų toksinė reakcija, įskaitant retus rabdomiolizės atvejus su inkstų nepakankamumu arba be jo. Nustatyta, kad miopatijos rizika vartojant statinus ir fibratus susijusi su kiekvienos sudedamosios dalies doze ir fibrato rūšimi.

Sumažėjusi transportinių baltymų funkcija

Sumažėjusi kepenų OATP transportinių baltymų funkcija gali padidinti sisteminę simvastatino poveikį ir padidinti miopatijos ir rabdomiolizės riziką. Sumažėjusi funkcija gali pasireikšti dėl sąveikaujančių vaistinių preparatų (pvz., ciklosporino) slopinimo arba pacientams, kurie yra SLCO1B1 c.521T>C genotipo nešiotojai.

Pacientai, kurie turi SLCO1B1 geno alelės (c.521T>C) kodą, susijusį su mažiau aktyviu OATP1B1 baltymu, patiria didesnę sisteminę simvastatino poveikį ir jie susiduria su didesne miopatijos rizika. Miopatijos rizika dėl didelės (80 mg) simvastatino dozės paprastai yra maždaug 1 %, neatliekant genetinio tyrimo. Remiantis SEARCH tyrimo rezultatais, homozigotinės C alelės nešiotojams (taip pat vadinami CC), kuriems skiriama 80 mg dozė, rizika susirgti miopatija per vienus metus yra 15 %, o heterozigotinės C alelės nešiotojams (CT) – 1,5 %. Atitinkama rizika yra 0,3 % pacientams, kurių genotipas yra įprasciausias (TT) (žr. 5.2 skyrių).

Su imuninėmis reakcijomis siejama nekrozuojanti miopatija (SIRSNM)

Gauta pranešimų (jie buvo reti) apie su imuninėmis reakcijomis siejamą nekrozuojančią miopatiją (SIRSNM) – autoimuninę miopatiją, susijusią su statinų vartojimu. SIRSNM būdingas proksimalinių raumenų silpnumas ir padidėjęs kreatino kinazės aktyvumas serume, kurie net ir nutraukus gydymą statinu neišnyksta; teigiamas anti-HMG KoA reduktazės antikūnas; raumenų biopsija, rodanti nekrozuojančią miopatiją; ir būklės pagerėjimas gydant imunosupresantais. Gali reikėti atlikti papildomus nervų ir raumenų bei serologinius tyrimus. Gali reikėti taikyti gydymą imunosupresantais. Prieš paskirdami kitą statiną atidžiai įvertinkite SIRSNM riziką. Jei pradedamas gydymas kitu statinu, stebėkite, ar nepasireiškia SIRSNM požymių ir simptomų..

Kaip sumažinti vaistinių preparatų sąveikos keliamą miopatijos riziką

Toksinio poveikio raumenims rizika gali padidėti dėl to, kad Cholib vartojamas su kitu fibratu, statinu, niacinu, fuzido rūgštimi ar tam tikromis kitomis medžiagomis (konkrečios sąveikos aprašytos 4.5 skyriuje). Apsvarstydami galimybę gydyti Cholib ir lipidų kiekį mažinančiomis niacino (nikotino rūgšties) dozėmis (kai skiriama ≥ 1 g per parą) ar kitais vaistiniais preparatais, kuriuose yra niacino, gydytojai turi atidžiai įvertinti galimą naudą bei riziką ir atidžiai stebėti pacientus, ar nepasireiškia bet kokių požymių ir simptomų, tokių kaip raumenų skausmas, jautrumas ar silpnumas, ypač per pirmus gydymo mėnesius ir padidinus kurio nors vaistinio preparato dozę.

Miopatijos ir rbdomiolizės rizika reikšmingai padidėja, kai simvastatinas vartojamas kartu su stipriais citochromo P450 (CYP) 3A4 inhibitoriais (žr. 4.3 ir 4.5 skyrių).

Simvastatinas yra atsparumo krūties vėžiui baltymo (angl. Breast Cancer Resistant Protein, BCRP) efliukso nešiklio substratas. Vartojant kartu su preparatais, kurie yra BCRP inhibitoriai (pvz., elbasviro ir grazopreviro), gali padidėti simvastatino koncentracija plazmoje ir miopatijos rizika; todėl reikia įvertinti simvastatino dozės koregavimo poreikį atsižvelgiant į paskirtą dozę. Elbasviro ir grazopreviro vartojimas kartu su simvastatinu neištirti; tačiau simvastatino dozė neturi viršyti 20 mg per parą pacientams, kartu su vaistiniu preparatu vartojantiems preparatus, kurių sudėtyje yra elbasviro arba grazopreviro (žr. 4.5 skyrių).

Padidėjus HMG CoA reduktazės inhibitorių aktyvumui plazmoje (pvz., padidėjus simvastatino ir simvastatino rūgšties koncentracijai plazmoje) padidėja miopatijos rizika, kas iš dalies gali įvykti dėl sąveikos su vaistais, trikdančiais simvastatino metabolizmą ir (arba) nešiklių patofiziologinius mechanizmus (žr. 4.5 skyrių).

Cholib negalima vartoti su fuzido rūgštimi. Buvo pranešta apie pacientams, vartojantiems statino kartu su fuzido rūgštimi, pasireiškiančios rbdomiolizės atvejus (įskaitant mirtinus) (žr. 4.5 skyrių). Pacientams, kuriems vartoti sisteminę fuzido rūgštį būtina, gydymas statinu turi būti sustabdytas, kol jie gydomi fuzido rūgštimi. Pacientui reikia patarti nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei pasireiškia bet kokie raumenų silpnumo, skausmo ar jautrumo požymiai.

Gydymas statinais gali būti vėl pradedamas praėjus 7 dienoms nuo paskutinės fuzido rūgšties dozės. Esant išskirtinėms aplinkybėms, kai gydyti sistetine fuzido rūgštimi reikia ilgiau, pvz., gydant sunkias infekcines ligas, nuspręsti, ar galima kartu vartoti Cholib ir fuzido rūgštį, reikia atsižvelgiant į kiekvieną atvejį ir vartoti reikia atidžiai prižiūrint gydytojui.

Kreatinkinazės matavimas

Kreatinkinazės koncentracijos negalima matuoti po itin didelio fizinio krūvio ar esant bet kokioms kitoms aplinkybėms, kurios gali lemti kreatinkinazės koncentracijos padidėjimą, nes tokiais atvejais sudėtinga interpretuoti gautas vertes. Jei kreatinkinazės kiekis aiškiai viršija atskaitos vertę (yra 5 kartus didesnis nei VNR), jis turi būti vėl matuojamas po 5–7 dienų, kad rezultatus būtų galima patvirtinti.

Prieš pradedant gydymą

Pradedant gydymą Cholib arba skiriant didesnę simvastatino dozę pacientus reikia įspėti apie miopatijos riziką ir nurodyti nedelsiant pranešti apie dėl neaiškios priežasties pasireiškusį raumenų skausmą, jautrumą ar silpumą.

Pacientams, kuriems yra rabdomiolizės atsiradimą skatinančių veiksnių, vaistinio preparato turi būti skiriama itin atsargiai. Toliau nurodyti atvejai, kai kreatinkinazės pradinė atskaitos vertė turi būti nustatoma prieš pradedant gydymą.

- Pacientas yra senyvo amžiaus (65 metų ar vyresnis)
- Pacientė yra moteris
- Pacientui nustatytas inkstų funkcijos sutrikimas
- Esant nekontroliuojamai hipotirozei
- Esant hipoalbuminemijai
- Pacientui ar jo giminaičiui buvo pasireiškusį paveldima raumenų liga
- Pacientui buvo pasireiškusį toksinė raumenų reakcija į statiną ar fibratą
- Pacientas piktnaudžiauja alkoholiu

Tokiais atvejais turi būti įvertintas gydymo rizikos bei galimos naudos santykis ir rekomenduojama kliniškai stebėti pacientą.

Išmatuojant kreatinkinazės aktyvumą turi būti nustatoma kreatinkinazės pradinė atskaitos vertė ir rekomenduojama kliniškai stebėti pacientą.

Jei pacientui anksčiau buvo pasireiškę raumenų veiklos sutrikimų dėl fibrato ar statino vartojimo, gydymą kitu šios klasės preparatu reikia skirti atsargiai. Gydymo pradėti negalima, jei kreatinkinazės pradinė vertė reikšmingai (daugiau kaip 5 kartus) viršija VNR.

Jei įtariama bet kokios priežasties sukelta miopatija, gydymą reikia nutraukti.

Jei planuojama atlikti planinę didelės apimties chirurginę operaciją, gydymą Cholib reikia laikinai nutraukti kelios dienos prieš ją. Cholib vartojimas taip pat turi būti laikinai nutrauktas rimtos medicininės ar chirurginės būklės atveju.

Kepenų veiklos sutrikimai

Gydant simvastatinu ar fenofibratu kai kuriems pacientams padidėjo transaminazių aktyvumas kraujyje. Daugeliu atveju šis padidėjimas buvo laikinas, nedidelis, be simptomų ir gydymo nutraukti nereikėjo.

Transaminazių aktyvumas turi būti stebimas prieš pradedant gydymą, kas 3 mėnesius per pirmuosius 12 gydymo mėnesių ir periodiškai tolesnio gydymo metu. Ypatingas dėmesys turi būti skiriamas pacientams, kuriems pasireiškia transaminazių aktyvumo padidėjimas ir gydymas turi būti nutrauktas, jei aspartataminotransferazės (AST), vadinamosios serumo glutamato oksalacetato transaminazės (SGOT), ir alaninaminotransferazės (ALT), vadinamosios serumo glutamato piruvato transaminazės (SGPT), aktyvumas daugiau nei 3 kartus viršija viršutinę normos ribą.

Jei atsiranda hepatito simptomų (pvz., gelta, niežėjimas) ir diagnozė patvirtinama laboratoriniais tyrimais, gydymas Cholib turi būti nutrauktas.

Pacientams, kurie vartoja daug alkoholio, Cholib turi būti vartojamas atsargiai.

Pankreatitas

Gydant fenofibratu pasitaikė pankreatito atvejų (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius). Tai gali reikšti nepakankamą veiksmingumą pacientams, kuriems pasireiškia sunki hipertrigliceridemija, sukeltas kasos fermentų kiekio padidėjimas arba antrinis reiškinys, pasireiškiantis tulžies pūslės ir latakų akmens arba nuosėdų formavimusi ir bendrojo tulžies latako užsikimšimu.

Inkstų veikla

Cholib negalima vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Cholib turi būti vartojamas atsargiai, jei pacientas serga lengvu inkstų nepakankamumu, kai apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis yra 60–89 ml/min/1,73 m² (žr. 4.2 skyrių).

Gydant vien fenofibratu ar fenofibratą paskyrus vartoti kartu su statiniais, pacientams yra pasitaikę laikino kreatinino koncentracijos serume padidėjimo atvejų. Padidėjęs kreatinino kiekis serume laikui bėgant paprastai išliko stabilus ir ilgalaikio gydymo atveju tolesnio jo didėjimo požymių nebuvo pastebėta. Nutraukus gydymą kreatinino kiekis serume tapdavo toks, koks buvo prieš gydymą.

Atliekant klinikinius tyrimus 10 % pacientų kreatinino kiekis padidėjo daugiau kaip 30 µmol/l, palyginti su pradine verte, kai jiems buvo skirta fenofibrato ir simvastatino terapija, ir 4,4 %, kai buvo vartojamas tik statinas. 0,3 % pacientų, vartojusių abu vaistinius preparatus, kreatinino kiekis padidėjo iki kliniškai reikšmingos > 200 µmol/l vertės.

Gydymas turi būti sustabdytas, jei kreatinino koncentracija viršija viršutinę normos ribą daugiau kaip 50 %. Rekomenduojama kreatinino koncentraciją tikrinti per pirmuosius 3 gydymo mėnesius ir periodiškai toliau gydant.

Intersticinė plaučių liga

Gydant kai kuriais statiniais ir fenofibratu, pasitaikė intersticinės plaučių ligos atvejų, ypač ilgai gydant (žr. 4.8 skyrių). Galimi požymiai yra dusulys, sausas kosulys ir bendras sveikatos būklės pablogėjimas (nuovargis, svorio kritimas, karščiavimas). Jei įtariama, kad pacientui išsivystė intersticinė plaučių liga, gydymas Cholib turi būti nutrauktas.

Cukrinis diabetas

Yra duomenų, rodančių, kad statinų klasės vaistiniai preparatai didina gliukozės kiekį kraujyje ir kai kuriems pacientams (esantiems didelės cukrinio diabeto rizikos grupėje) gali atsirasti tokio lygio hiperglikemija, kai formaliai skiriamas įprastas diabeto gydymas. Tačiau šią riziką nusveria nauda, kurią teikia kraujagyslių ligų riziką mažinantis gydymas statiniais, todėl šiuo atveju gydymas statiniais neturi būti nutrauktas. Rizikos grupėje esantys pacientai (gliukozės kiekis nevalgius 5,6–6,9 mmol/l, KMI > 30 kg/m², padidėjęs trigliceridų kiekis, pasireiškia hipertenzija) turi būti stebimi atliekant klinikinius ir biocheminius tyrimus pagal konkrečioje valstybėje galiojančias rekomendacijas.

Venų tromboemboliniai reiškiniai

Atliekant tyrimą FIELD buvo pastebėtas statistiškai reikšmingas plaučių embolijos atvejų padažnėjimas (0,7 % placebo grupėje, 1,1 % fenofibrato grupėje; $p = 0,022$) ir statistiškai nereikšmingas giliųjų venų trombozės atvejų padažnėjimas (placebo grupėje 1,0 %, 48 pacientai iš 4900), fenofibrato – 1,4 % (67 pacientai iš 4895); $p = 0,074$. Venų trombozės atvejų galėjo padažnėti dėl padidėjusio homocisteino kiekio, žinomo trombozės rizikos faktoriaus, ir dėl kitų nežinomų veiksnių. Nenustatyta, ar tokie atvejai kliniškai svarbūs. Todėl reikia būti atsargiems gydant pacientus, kuriems buvo pasireiškusi plaučių embolija.

Sunkioji miastenija

Keliais atvejais gauta pranešimų apie tai, kad statinai *de novo* sukelia sunkiąją miasteniją ar akių miasteniją arba pasunkina šiomis ligomis jau sergančių pacientų būklę (žr. 4.8 skyrių). Jeigu ligos

simptomai paūmėja, Cholib vartojimą reikia nutraukti. Gauta pranešimų apie atsinaujinusios ligos atvejus, kai buvo (pakartotinai) vartojamas tas pats arba kitas statinų grupės vaistinis preparatas.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės, todėl jo negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra sacharozės, todėl jo negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija ar sacharazės ir izomaltazės stygius.

Vienoje šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF (E110), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų su Cholib neatlikta.

Su monoterapija susijusi sąveika

CYP 3A4 inhibitoriai

Simvastatinas yra citochromo P450 3A4 substratas.

Su galima HMG Co-A reduktazės inhibitorių sąveika gali būti susiję keli mechanizmai. Dėl vaistinių ar augalinių preparatų, slopinančių tam tikrų fermentų (pvz., CYP3A4) aktyvumą ir (arba) nešiklių (pvz., OATP1B) patofiziologinius mechanizmus, gali padidėti simvastatino ir simvastatino rūgšties koncentracija plazmoje, ir dėl to gali padidėti miopatijos / rabdomiolizės rizika.

Stiprūs citochromo P450 3A4 inhibitoriai didina miopatijos ir rabdomiolizės riziką, nes vartojant simvastatino jie didina HMG-KoA reduktazę slopinančių medžiagų kiekį plazmoje. Šiems inhibitoriams priklauso itraconazolas, ketokonazolas, pozakonazolas, eritromicinas, klaritromicinas, telitromicinas, ŽIV proteazių inhibitoriai (pvz., nelfinaviras), kobicistatas ir nefazodonas.

Cholib negalima vartoti su itraconazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, ŽIV proteazių inhibitoriais (pvz., nelfinaviru), kobicistatu, eritromicinu, klaritromicinu, telitromicinu ir nefazodonu (žr. 4.3 skyrių). Jei gydymas itraconazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, eritromicinu, klaritromicinu, telitromicinu būtinas, tuo metu Cholib vartojimas turi būti laikinai sustabdytas. Reikia būti atsargiems ir skiriant Cholib vartoti su kai kuriais kitais silpnesniais CYP 3A4 inhibitoriais: flukonazolu, verapamilu ar diltiazemu (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Norėdami sužinoti daugiau apie galimą sąveiką su simvastatinu ir (arba) fermentų ar nešiklių kitimo potencialą bei galimus dozės ir gydymo režimo keitimus, žr. visų kartu vartojamų vaistų skyrimo informaciją.

Danazolas

Simvastatiną vartojant kartu su danazolu padidėja miopatijos ir rabdomiolizės rizika. Pacientams, kurie vartoja danazolą, simvastatino dozė negali viršyti 10 mg per parą. Todėl Cholib negalima vartoti kartu su danazolu (žr. 4.3 skyrių).

Ciklosporinas

Simvastatiną vartojant kartu su ciklosporinu padidėja miopatijos ir rabdomiolizės rizika. Nors veikimo mechanizmas nėra iki galo ištirtas, pastebėta, kad vartojant ciklosporiną padidėja simvastatino rūgšties ekspozicija plazmoje (AUC), tikriausiai iš dalies dėl CYP 3A4 ir OATP-1B1 pernešiklio slopinimo.

Pacientams, kurie vartoja ciklosporiną, simvastatino dozė negali viršyti 10 mg per parą, todėl Cholib vartoti su ciklosporinu negalima (žr. 4.3 skyrių).

Amjodaronas, amlodipinas, diltiazemas ir verapamilis

Vartojant simvastatiną (40 mg per parą) kartu su amjodaronu, amlodipinu, diltiazemu ar verapamilium padidėja miopatijos ir rbdomiolizės rizika.

Atliekant klinikinį tyrimą miopatija pasireiškė 6 % pacientų, kurie kartu su 80 mg simvastatino per parą vartojo amjodaroną, ir 0,4 % vartojusių tik simvastatiną (80 mg per parą).

Simvastatiną vartojant kartu su amlodipinu 1,6 karto padidėjo simvastatino rūgšties ekspozicija.

Simvastatiną vartojant kartu su diltiazemu 2,7 karto padidėjo simvastatino rūgšties ekspozicija, tikriausiai dėl CYP 3A4 slopinimo.

Simvastatiną vartojant kartu su verpamilium 2,3 karto padidėjo simvastatino rūgšties ekspozicija plazmoje, tikriausiai iš dalies dėl CYP 3A4 slopinimo.

Todėl pacientams, kurie vartoja amjodaroną, amlodipiną, diltiazemą ar verapamilį, Cholib dozė negali viršyti 145 mg/20 mg per parą.

Atsparumo krūties vėžiui baltymo (BCRP) inhibitoriai

Vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra BCRP inhibitoriai, įskaitant preparatus, kurių sudėtyje yra elbasviro arba grazopreviro, gali padidėti simvastatino koncentracija plazmoje ir miopatijos rizika (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kiti statinai ir fibratai

Gemfibrozilis, tikriausiai dėl gliukuronidacijos slopinimo, 1,9 karto padidina simvastatino rūgšties AUC. Simvastatiną vartojant kartu su gemfibroziliu reikšmingai padidėja miopatijos ir rbdomiolizės rizika. Be to, miopatijos ir rbdomiolizės rizika padidėja kartu vartojant ir kitų fibratų ar statinų. Todėl Cholib negalima vartoti su gemfibroziliu ir kitais fibratais ar statinais (žr. 4.3 skyrių).

Niacinas (nikotino rūgštis)

Vartojami atskirai statinai ir niacinas gali sukelti miopatiją ir taikant kombinuotą gydymą statinais ir lipidų kiekį mažinančiomis niacino (nikotino rūgšties) dozėmis (≥ 1 g per parą) buvo miopatijos ir rbdomiolizės atvejų.

Apsvarstydami galimybę gydyti Cholib ir lipidų kiekį mažinančiomis niacino (nikotino rūgšties) dozėmis (kai skiriama ≥ 1 g per parą) ar kitais vaistiniais preparatais, kuriuose yra niacino, gydytojai turi atidžiai įvertinti galimą naudą bei riziką ir atidžiai stebėti pacientus, ar nepasireiškia bet kokių simptomų ir požymių, tokių kaip raumenų skausmas, jautrumas ar silpnumas, ypač per pirmus gydymo mėnesius ir padidinus kurio nors vaistinio preparato dozę.

Fuzido rūgštis

Sisteminę fuzido rūgštį vartojant su statinais padidėja miopatijos, įskaitant rbdomiolizę, rizika. Vartojant šį derinį gali padidėti abiejų medžiagų koncentracija plazmoje. Šios sąveikos mechanizmas (ar tai farmakokinetinis, farmakodinaminis, ar abiejų rūšių poveikis) nežinomas. Buvo gauta pranešimų apie pacientams, vartojantiems šį derinį, pasireiškiančios rbdomiolizės atvejus.

Jei gydyti fuzido rūgštimi būtina, gydymas Cholib turi būti sustabdytas, kol gydoma fuzido rūgštimi. Taip pat žr. 4.4 skyrių.

Greipfrutų sultys

Greipfrutų sultys slopina CYP 3A4. Didelis kiekis (daugiau kaip 1 litras per parą) greipfrutų sulčių kartu su simvastatinu padidina simvastatino rūgšties ekspoziciją plazmoje 7 kartus. Jei iš ryto išgeriama 240 ml greipfrutų sulčių, o vakare geriama simvastatino, simvastatino rūgšties ekspozicija plazmoje padidėja 1,9 karto. Todėl gydant Cholib reikia vengti vartoti greipfrutų sultis.

Kolchicinas

Kartu vartojant simvastatiną ir kolchiciną, buvo miopatijos ir rabdomiolizės atvejų pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu. Todėl patariama atidžiai kliniškai stebėti tokius pacientus, kurie kartu vartoja kolchiciną ir Cholib.

Vitamino K antagonistai

Fenofibratas ir simvastatinas padidina vitamino K antagonistų poveikį ir gali didinti kraujavimo riziką. Gydyto pradžioje rekomenduojama sumažinti geriamųjų antikoagulantų dozę maždaug vienu trečdaliu, paskui prireikus palaipsniui ją koreguoti reguliariai stebint Tarptautinį normalizuotą santykį (TNS). TNS turi būti nustatomas prieš pradedant gydymą Cholib ir gydymo pradžioje tikrinamas pakankamai dažnai, kad nebūtų praleista svarbių TNS pakitimų. Užfiksavus stabilų TNS, jis gali būti tikrinamas įprastais intervalais, rekomenduojamais gydant pacientus šiais geriamaisiais antikoaguliantais. Tą pačią procedūrą reikia atlikti pakeitus Cholib dozę ar nutraukus jo vartojimą. Cholib nesiejamas su antikoagulantų nevartojančių pacientų kraujavimu.

Glitazonai

Vartojant fenofibratą kartu su glitazonais buvo pastebėta grįžtamojo paradoksalaus DTL cholesterolio mažėjimo atvejų. Todėl rekomenduojama stebėti pacientų, kurie vartoja Cholib ir glitazoną, DTL cholesterolio kiekį ir nutraukti vieno iš vaistinių preparatų vartojimą, jei DTL cholesterolio kiekis tampa pernelyg mažas.

Rifampicinas

Rifampicinas yra stiprus CYP 3A4 induktorius, veikiantis simvastatino metabolizmą, todėl simvastatino veiksmingumas pacientams, ilgą laiką gydomiems rifampicinu (pvz., sergant tuberkuloze), gali sumažėti. Sveikiems savanoriams, kurie kartu vartojo rifampiciną, simvastatino rūgšties ekspozicija plazmoje sumažėjo 93 %.

Poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Fenofibratas ir simvastatinas nėra CYP 3A4 inhibitoriai ar induktoriai. Todėl manoma, kad Cholib neturi įtakos CYP 3A4 metabolizuojamų medžiagų koncentracijai plazmoje.

Fenofibratas ir simvastatinas nėra CYP 2D6, CYP 2E1 ar CYP 1A2 inhibitoriai. Fenofibratas yra silpnas ar vidutinio stiprumo CYP 2C9 inhibitorius ir silpnas CYP 2C19 bei CYP 2A6 inhibitorius.

Pacientai, vartojantys Cholib kartu su mažo terapinio indekso vaistais, kuriuos metabolizuoja CYP 2C19, CYP 2A6 ar ypač CYP 2C9, turi būti atidžiai stebimi, o prireikus rekomenduojama pakoreguoti šių vaistų dozę.

Simvastatino ir fenofibrato sąveika

Kartotinio fenofibrato vartojimo poveikis vienos ar kelių simvastatino dozių farmakokinetinėms savybėms tirtas sveikiems asmenims atliekant 2 mažus tyrimus (n = 12) ir vėliau atliekant didesnį tyrimą (n = 85).

Atliekant vieną simvastatino rūgšties (ang. simvastatin acid, SVA) AUC tyrimą, simvastatino pagrindinio aktyviojo metabolito sumažėjo 42 % (90 % CI 24 %-56 %), kai vienkartinė 40 mg simvastatino dozė buvo suvartota kartu su kartotinėmis 160 mg fenofibrato dozėmis. Atliekant kitą tyrimą (Bergman et al, 2004) kartu vartojant kartotines 80 mg simvastatino ir 160 mg fenofibrato dozes, SVA AUC sumažėjo 36 % (90% CI 30 %-42 %). Atliekant didesnį tyrimą pastebėta, kad vakare kartu vartojant kartotines 40 mg simvastatino ir 145 mg fenofibrato dozes SVA AUC sumažėjo 21 % (90 % CI 14 %-27 %). Tai reikšmingai nesiskyrė nuo SVA AUC sumažėjimo 29 %, kai vartojama buvo kas 12 valandų: 40 mg simvastatino vakare ir 145 mg fenofibrato ryte.

Ar fenofibratas turėjo įtakos kitiems aktyviesiems simvastatino metabolitams, netirta.

Nors tikslus sąveikos mechanizmas nežinomas, remiantis turimais klinikiniais duomenimis, kai MTL cholesterolio kiekis kontroliuojamas gydymo pradžioje, MTL cholesterolio mažinimo poveikis reikšmingai nesiskiria, palyginti su simvastatino monoterapija.

Pakartotinai vartojant 40 arba 80 mg (didžiausia užregistruota dozė) simvastatino, plazmoje esanti fenofibrinė rūgštis esant pusiausvyrinei koncentracijai neveikiama.

Toliau pateikta lentelė, kurioje apibendrinti sąveikaujančių medžiagų vartojimo nurodymai (taip pat žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Sąveikaujanti medžiaga	Vartojimo nurodymai
Stiprūs CYP 3A4 inhibitoriai: Itrakonazolas Ketokonazolas Flukonazolas Pozakonazolas Eritromicinas Klaritromicinas Telitromicinas ŽIV proteazių inhibitoriai (pvz., nelfinaviras) Nefazodonas Kobicistatas	Negalima vartoti su Cholib
Danazolas Ciklosporinas	Negalima vartoti su Cholib
Gemfibrozilis, kiti statinai ir fibratai	Negalima vartoti su Cholib
Amjodaronas Verapamilis Diltiazemas Amlodipinas	Cholib dozė neturi būti didesnė nei 145 mg/20 mg per parą, nebent numatoma klinikinė nauda yra didesnė, nei galima rizika
Elbasviras Grazopreviras	Neviršyti vienos Cholib 145 mg/20 mg dozės per parą
Glekapreviras Pibrentasviras	Negalima vartoti su Cholib
Niacinas (nikotino rūgštis) ≥ 1 g per parą	Vengti vartoti su Cholib, nebent numatoma klinikinė nauda yra didesnė, nei galima rizika. Stebėti pacientus, ar nepasireiškia tokių požymių ir simptomų kaip raumenų skausmas, jautrumas ar silpnumas
Fuzido rūgštis	Pacientai turi būti atidžiai stebimi. Gali būti nuspręsta laikinai nutraukti gydymą Cholib.
Greipfrutų sultys	Vengti vartojant Cholib.
Vitamino K antagonistai	Stebėti TNS ir pagal jį koreguoti šių geriamųjų antikoagulantų dozę.
Glitazonai	Stebėti DTL cholesterolio kiekį ir nutraukti gydymą (glitazonu ar Cholib), jei DTL cholesterolio kiekis per mažas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Cholib

Simvastatino negalima vartoti nėštumo metu (žr. toliau), todėl nėštumo metu negalima vartoti ir Cholib (žr. 4.3 skyrių).

Fenofibratas

Patikimų duomenų apie fenofibrato vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį embrionui, duodant patelėms toksiškas dozes (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Todėl nėštumo metu fenofibratas turi būti skiriamas tik atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį.

Simvastatinas

Simvastatino negalima vartoti nėštumo metu. Nepatvirtinta, kad simvastatiną saugu vartoti nėštumo metu. Nėštumo metu vartojant simvastatiną gali sumažėti cholesterolio biosintezės pirmtako mevalonato kiekis vaisiaus organizme. Todėl, jei moteris yra nėščia, ketina pastoti arba įtaria, kad pastoję, ji simvastatino turi nevartoti. Nėštumo laikotarpiu arba kol bus nustatyta, kad moteris nėra nėščia, gydymas simvastatinu turi būti laikinai sustabdytas.

Žindymas

Nežinoma, ar fenofibratas, simvastatinas ir (arba) jų metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Todėl Cholib negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Atliekant tyrimus su gyvūnais pastebėtas laikinas poveikis vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Nėra klinikinių duomenų apie Cholib poveikį vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Fenofibratas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Simvastatinui pateikus į rinką buvo pranešta apie retus svaigulio atvejus. Šį nepageidaujamą poveikį reikia turėti omenyje vairuojant ar valdant mechanizmus, kai gydoma Cholib.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Gydant Cholib dažniausiai buvo pranešama apie tokias nepageidaujamas reakcijas į vaistą: padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje, viršutinių kvėpavimo takų infekciją, padidėjusį trombocitų kiekį, gastroenteritą, padidėjusį alaninaminotransferazės aktyvumą.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

Atliekant keturis 24 savaitių trukmės dvigubai aklus klinikinius tyrimus 1 237 pacientams buvo skirtas gydymas fenofibratu ir simvastatinu. Bendros šių tyrimų analizės duomenimis, po 12 savaitių trukusio gydymo fenofibratu ir simvastatinu, skiriant 145 mg/20 mg per parą dėl nepageidaujamų reakcijų buvo nutrauktas 5,0 % pacientų gydymas (51 paciento iš 1012), o kai buvo skirta 145 mg/40 mg per parą – dėl nepageidaujamų reakcijų buvo nutrauktas 1,8 % pacientų gydymas (4 pacientų iš 225).

Toliau išvardytos gydant fenofibratu ir simvastatinu pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų klases ir dažnį.

Nepageidaujamos Cholib reakcijos atitinka žinomas dviejų jo veikliųjų medžiagų, fenofibrato ir simvastatino, nepageidaujamas reakcijas.

Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pagal pasireiškimo dažnį: labai dažnos ($\geq 1/10$,) dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retos ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Gydymo fenofibratu ir simvastatinu (Cholib) nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, gastroenteritas	dažnos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitų kiekio padidėjimas	dažnos
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas	dažnos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dermatitas ir egzema	nedažnos
Tyrimai	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius)	labai dažnos

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje: gydant fenofibratu ir simvastatinu 10 % pacientų padidėjęs kreatinino kiekis viršijo pradinę vertę daugiau kaip 30 $\mu\text{mol/l}$, gydant tik statinu – 4,4 %. 0,3 % pacientų, vartojusių abu vaistinius preparatus, kreatinino kiekis padidėjo iki kliniškai svarbios $\geq 200 \mu\text{mol/l}$ vertės.

Papildoma informacija apie atskiras fiksuotos dozės derinio veikliąsias medžiagas

Atliekant klinikinius tyrimus ir stebint patekus į rinką nustatyta papildomų nepageidaujamų reakcijų, kurios yra susijusios su vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra simvastatino ar fenofibrato, vartojimu ir kurių gali atsirasti vartojant Cholib. Dažnio kategorijos paremtos informacija, pateikta ES išleistose simvastatino ir fenofibrato preparatų charakteristikų santraukose.

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos (fenofibratas)	Nepageidaujamos reakcijos (simvastatinas)	Dažnis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Sumažėjęs hemoglobino kiekis, sumažėjęs leukocitų kiekis		retos
		Anemija	retos
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas		retos
		Anafilaksija	labai retos
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Cukrinis diabetas****	dažnis nežinomas
Psichikos sutrikimai		Nemiga	labai retos
		Miego sutrikimai, įskaitant košmarus, depresija	dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas		nedažnos
		Parestezija, svaigulys, periferinė neuropatija	retos
		Atminties sutrikimas / netekimas	retos
		Sunkioji miastenija	dažnis nežinomas
Akių sutrikimai		Neryškus matymas, regos sutrikimas	retos
		Akių miastenija	dažnis nežinomas
Kraujagyslių sutrikimai	Tromboembolija (plaučių embolija, giliųjų venų trombozė)*		nedažnos

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos (fenofibratas)	Nepageidaujamos reakcijos (simvastatinas)	Dažnis
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Intersticinė plaučių liga	dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai	Virškinimo trakto sutrikimo požymiai ir simptomai (pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo pūtimas)		dažnos
	Pankreatitas*		nedažnos
		Vidurių užkietėjimas, dispepsija	retos
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėjęs transaminazių aktyvumas Cholelitiazė		dažnis nežinomas
	Cholelitiazės komplikacijos (pvz., cholecistitas, cholangitas, ūminė biliarinė kolika ir t. t.)		dažnis nežinomas
		Gama glutamiltransferazės aktyvumo padidėjimas,	retos
		Hepatitas / gelta Kepenų nepakankamumas	labai retos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Sunkios odos reakcijos (pvz., daugiaformė eritema, Stivenso-Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė ir t. t.)		dažnis nežinomas
	Padidėjęs odos jautrumas (pvz., bėrimas, niežėjimas, urtikarija)		nedažnos
	Alopecija		retos
	Padidėjęs jautrumas šviesai		retos
		Padidėjusio jautrumo sindromas ***	retos
		Lichenoidinis vaistų sukeltas išbėrimas	labai retos
Skeleto, raumenų, jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų funkcijų sutrikimai (pvz., mialgija, miozitas, raumenų spazmai ir silpnumas)		nedažnos
	Rabdomiolizė, galimai pasireiškianti su inkstų nepakankamumu arba be jo (žr. 4.4 skyrių),		retos
		Miopatija** Su imuninėmis reakcijomis	Retos

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos (fenofibratas)	Nepageidaujamos reakcijos (simvastatinas)	Dažnis
		siejama nekrozuojanti miopatija (žr. 4.4 skyrių). Tendinopatija	dažnis nežinomas
		Raumens plyšimas	labai retos
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Lytinės funkcijos sutrikimas		nedažnos
		Erekcijos sutrikimas	dažnis nežinomas
		Ginekomastija	labai retos
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Astenija	retos
Tyrimai	Padidėjęs homocisteino kiekis kraujyje (žr. 4.4 skyrių)*****		labai dažnos
	Padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje		retos
		Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje	retos
		Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje	retos
		Padidėjęs gliuko to hemoglobino kiekis	dažnis nežinomas
		Padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje	dažnis nežinomas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Pankreatitas

* Atliekant FIELD tyrimą 9 795 pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, buvo atliktas placebo kontroliuojamas atsitiktinės imties bandymas. Pastebėta statistiškai reikšmingai daugiau pankreatito atvejų fenofibratą vartojusių pacientų grupėje, palyginti su placebo grupe (atitinkamai 0,8 % ir 0,5 %; $p = 0,031$).

Tromboembolija

* Atliekant FIELD tyrimą buvo pastebėtas statistiškai reikšmingas plaučių embolijos atvejų padažnėjimas (0,7 % placebo grupėje [32 pacientai iš 4 900] ir 1,1 % fenofibrato grupėje [53 pacientai iš 4 895]; $p = 0,022$) ir statistiškai nereikšmingas giliųjų venų trombozės atvejų padažnėjimas (placebo grupėje 1,0 %, [48 pacientai iš 4 900] ir fenofibrato grupėje 1,4 % [67 pacientai iš 4 895]; $p = 0,074$).

Miopatija

** Atliekant klinikinį tyrimą miopatija dažniau pasireiškė pacientams, kuriems buvo skiriama 80 mg simvastatino per parą, nei tiems, kurie vartojo 20 mg simvastatino per parą (atitinkamai 1,0 % ir 0,02 %).

Padidėjusio jautrumo sindromas

*** Pranešimai apie akivaizdų padidėjusio jautrumo sindromą yra reti. Pasireiškia šie požymiai: angioedema, simptomai, panašūs į vilkligės sindromui būdingus simptomus, reumatinė polimialgija, dermatomiozitas, vaskulitas, trombocitopenija, eozinofilija, padidėjęs eritrocitų nusėdimo greitis, artritas ir artralgija, urtikarija, jautrumas šviesai, karščiavimas, paraudimas, dispnėja ir bendro pobūdžio negalavimas.

Cukrinis diabetas

**** Cukrinis diabetas: rizikos grupėje esantys pacientai (kurių gliukozės kiekis nevalgius 5,6–6,9 mmol/l, KMI > 30 kg/m², padidėjęs trigliceridų kiekis, pasireiškia hipertenzija) turi būti stebimi atliekant klinikinius ir biocheminius tyrimus pagal konkrečioje valstybėje galiojančias rekomendacijas.

Padidėjęs homocisteino kiekis kraujyje

***** Atliekant FIELD tyrimą fenofibratu gydomiems pacientams homocisteino kiekis kraujyje vidutiniškai padidėjo 6,5 μmol/l, o nutraukus gydymą normalizavosi.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema

4.9 Perdozavimas

Cholib

Konkrečių priešnuodžių nežinoma. Įtarus perdozavimą reikia taikyti simptominį gydymą ir tinkamas palaikomąsias priemones.

Fenofibratas

Buvo gauta tik pagrindo neturinčių pranešimų apie fenofibrato perdozavimą. Daugeliu atvejų nepastebėta jokių perdozavimo simptomų. Fenofibrato negalima pašalinti iš organizmo atliekant hemodializę.

Simvastatinas

Buvo pranešta apie kelis simvastatino perdozavimo atvejus; didžiausia suvartota dozė buvo 3,6 g. Visų pacientų sveikatos būklė atsistatė be pasekmių. Specialaus gydymo perdozavus nėra. Reikia taikyti simptominį ir palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – lipidų koncentraciją kraujyje reguliuojančios medžiagos, HMG KoA reduktazės inhibitoriai ir lipidų koncentraciją kraujyje reguliuojančios medžiagos, ATC kodas – C10BA04.

Veikimo mechanizmas

Fenofibratas

Fenofibratas yra fibro rūgšties darinys, kuris aktyvindamas peroksisomų proliferatoriaus aktyvintą alfa tipo receptorių (PPARα) reguliuoja lipidų kiekį žmogaus kraujyje.

Aktyvindamas PPARα, fenofibratas skatina lipoproteinų lipazės gamybą ir slopina apoproteino CIII gamybą. Be to, aktyvinant PPARα skatinama aktyvesnė apoproteinų AI ir AII sintezė.

Simvastatinas

Simvastatinas, kuris yra neaktyvus laktonas, kepenyse hidrolizuojamas į atitinkamą aktyvią beta-hidroksirūgšties formą. Ji stipriai slopina HMG-KoA reduktazę (3-hidroksi-3-metilgliutaril-kofermento A reduktazę). Šis fermentas katalizuoja HMG-KoA vartimą mevalonatu, cholesterolio biosintezės pradinį, greitį ribojantį etapą.

Cholib:

Cholib sudėtyje yra fenofibrato ir simvastatino, kurie veikia skirtingais tik ką aprašytais būdais.

Farmakodinaminis poveikis

Fenofibratas

Ištyrus fenofibrato poveikį lipoproteinų frakcijoms, nustatyta, kad sumažėja MTL ir LMTL cholesterolio kiekis. DTL cholesterolio kiekis dažniausiai padidėja. MTL ir LMTL trigliceridų kiekis sumažėja. Bendras poveikis pasireiškia mažo ir labai mažo tankio lipoproteinų kiekio sumažėjimu, palyginti su didelio tankio lipoproteinų kiekiu.

Be to, fenofibratas pasižymi urikozuriniu poveikiu, dėl kurio apytiksliai 25 % sumažėja šlapimo rūgšties kiekis.

Simvastatinas

Pastebėta, kad simvastatinas gali mažinti tiek normalią, tiek padidėjusią MTL cholesterolio koncentraciją. MTL cholesterolis yra sudarytas iš labai mažo tankio lipoproteinų (LMTL) ir daugiausia katabolizuojamas per didelio afiniteto MTL receptorių. MTL kiekį mažinantis simvastatino veikimas gali pasireikšti tiek mažinant LMTL cholesterolio koncentraciją, tiek indukuojant MTL receptorių, o tai mažina MTL cholesterolio gamybą ir skatina jo katabolizmą. Apolipoproteinų B kiekis gydant simvastatinu taip pat gerokai sumažėja. Be to, simvastatinas vidutiniškai didina DTL cholesterolio ir mažina TG kiekį plazmoje. Dėl šių pokyčių sumažėja bendro cholesterolio ir DTL cholesterolio kiekio bei MTL cholesterolio ir DTL cholesterolio kiekio santykis.

Cholib

Simvastatinas ir fenofibratas, veikdami kartu, papildo vienas kitą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Cholib

Vykdamas klinikinę programą buvo atlikti keturi pagrindiniai klinikiniai tyrimai. Iš viso 7 583 asmenims, sergantiems mišriąja dislipidemija, buvo paskirtas 6 savaičių įvadinis statino kursas. Iš jų į atsitiktines imtis buvo suskirstyti 2 474 tiriamieji ir jiems paskirtas 24 savaičių gydymas, 1 237 tiriamiesiems buvo skirta fenofibrato ir simvastatino terapija, o 1 230 – statino monoterapija; viskas vartojama vakare.

Vartotos statino dozės:

		0–12 savaitės		12–24 savaitės	
Tyrimas	6 savaičių įvadinis statino kursas	Statino monoterapija	Gydymas fenofibrato ir simvastatino deriniu	Statino monoterapija	Gydymas fenofibrato ir simvastatino deriniu
0501	20 mg simvastatino	40 mg simvastatino	20 mg simvastatino	40 mg simvastatino	40 mg simvastatino
0502	40 mg simvastatino	40 mg simvastatino	40 mg simvastatino	40 mg simvastatino	40 mg simvastatino
0503	10 mg atorvastatino	10 mg atorvastatino	20 mg simvastatino	20 mg atorvastatino	40 mg simvastatino
0504	40 mg pravastatino	40 mg pravastatino	20 mg simvastatino	40 mg pravastatino	40 mg simvastatino

Cholib 145/40

Atliekant tyrimą 0502 per 24 savaitių dvigubai aklo tyrimo laikotarpį buvo įvertinta ir su statino doze lyginama pastovi fenofibrato ir simvastatino derinio dozė. Pirminis veiksmingumo kriterijus buvo 145 mg fenofibrato ir 40 mg simvastatino derinio pranašumas prieš 40 mg simvastatino, siekiant per 12 savaitių sumažinti TG ir MTL cholesterolio ir padidinti DTL cholesterolio kiekį.

12-osios ir 24-osios savaitių rezultatai parodė, kad 145 mg fenofibrato ir 40 mg simvastatino derinys (F145/S40) siekiant sumažinti TG ir padidinti DTL cholesterolio kiekį buvo veiksmingesnis nei 40 mg simvastatino (S40).

Nustatyta, kad F145/S40 derinys veiksmingiau nei S40 sumažino MTL cholesterolio kiekį tik po 24 savaitių: po 12 savaitių F145/S40 sumažino MTL cholesterolio kiekį 1,2 % daugiau nei S40 (statistiškai nereikšminga vertė), o po 24 savaitių – 7,2 % daugiau nei S40 (statistiškai reikšminga vertė).

TG, MTL cholesterolio ir DTL cholesterolio kiekio pokytis procentais nuo pradinių verčių po 12 ir 24 savaitių Visa su intimi susijusi analizė				
Lipidų rodmuo (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 (N = 221)	Simva 40 (N = 219)	Gydymo palyginimas*	P vertė
Po 12 savaitių	% Pokytis Vidurkis (SD)			
TG	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
MTL cholesterolis	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
DTL cholesterolis	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
Po 24 savaitių	% Pokytis Vidurkis (SD)			
TG	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
MTL cholesterolis	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
DTL cholesterolis	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

*Gydymo palyginimas yra Feno 145 + Simva 40 ir Simva 40 LS (ang. *least squares*) vidurkių skirtumas ir atitinkamas 95 % PI

Dominančių biologinių rodmenų rezultatai po 24 savaitių nurodyti toliau esančioje lentelėje. Buvo nustatytas statistiškai reikšmingas visų F145/S40 rodmenų, išskyrus padidėjusį ApoA1 kiekį, pranašumas.

TC, ne DTL cholesterolio, ApoAI, ApoB, ApoB / ApoAI ir fibrinogeno pokyčio procentais nuo pradžios iki 24 sav. ANCOVA (kovariacijų analizė) – visa su intimi susijusi analizė					
Rodmuo	Gydymo grupė	N	Apskaičiuotas LS vidurkis (SD)*	Gydymo palyginimas*	P vertė
TC (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-4,95 (18,59) 1,69 (20,45)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
Ne DTL cholesterolis (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-7,62 (23,94) 2,52 (26,42)	-10,33 (-14,94; -5,72)	<0,001
Apo AI (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	5,79 (15,96) 4,02 (13,37)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084

TC, ne DTL cholesterolio, ApoAI, ApoB, ApoB / ApoAI ir fibrinogeno pokyčio procentais nuo pradžios iki 24 sav. ANCOVA (kovariacijų analizė) – visa su imtimi susijusi analizė					
Rodmuo	Gydymo grupė	N	Apskaičiuotas LS vidurkis (SD)*	Gydymo palyginimas*	P vertė
Apo B (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-2,95 (21,88) 6,04 (26,29)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
Apo B/Apo AI	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
Fibrinogenas* (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

*Gydymo palyginimas yra Feno 145 + Simva 40 ir Simva 40 LS vidurkių skirtumas ir atitinkamas 95 % PI.LS (mažiausiųjų kvadratų vidurkis, ang. *less square mean*) SD (standartinis nuokrypis, ang. *standard deviation*)

Cholib 145/20

Atliekant tyrimą 0501 per 24 savaitių dvigubai aklo tyrimo laikotarpį buvo įvertintos ir su 40 mg simvastatino dozėmis palygintos 2 skirtingo dydžio fenofibrato ir simvastatino derinio dozės. Pirminis veiksmingumo kriterijus buvo 145 mg fenofibrato ir 20 mg simvastatino derinio pranašumas (ang. *superiority*) prieš 40 mg simvastatino, siekiant per 12 savaitių sumažinti TG ir padidinti DTL cholesterolio lygį, ir nenusileidimą (ang. *non-inferiority*), siekiant sumažinti MTL cholesterolio kiekį.

Vidutinis kiekio pokytis procentais nuo pradinių verčių po 12 savaitių Visa su imtimi susijusi analizė				
Rodmuo	Feno 145 + Simva 20 (N = 493) Vidurkis (SD)	Simva 40 (N = 505) Vidurkis (SD)	Gydymo palyginimas*	P vertė
TG (mmol/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
MTL cholesterolis (mmol/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	Nėra
DTL cholesterolis (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
TC (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Ne DTL cholesterolis (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
Fibrinogenas (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	<0,001

*Gydymo palyginimas: skirtumas tarp Feno 145 + Simva 20/40 ir Simva 40 LS vidurkių ir susijęs 95 % pasikliautinis intervalas

Po pirmųjų 12 gydymo savaitių nustatyta, kad 145 mg fenofibrato ir 20 mg simvastatino derinys, siekiant sumažinti TG ir padidinti DTL cholesterolio kiekį, buvo veiksmingesnis už 40 mg simvastatiną, bet neatitiko MTL cholesterolio nenusileidimo kriterijaus. Nustatyta, kad 145 mg fenofibrato ir 20 mg simvastatino derinys statistiškai veiksmingiau didino apoAI kiekį bei mažino fibrinogeno koncentraciją, nei gydymas 40 mg simvastatino.

Paremiantis tyrimas

Lipidų tyrimas ACCORD (angl. „Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes“) buvo atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 5 518 pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir gydomų fenofibratu ir simvastatinu. Gydymas fenofibratu ir simvastatinu, palyginti su simvastatino monoterapija, neparodė jokių reikšmingų skirtumų pagal nemirtino miokardo infarkto, nemirtino insulto ir mirties dėl širdies bei kraujagyslių patologijos sudėtinės pirminės baigtis (rizikos santykis [RS] 0,92, 95 % PI: 0,79–1,08, p = 0,32; absoliutus rizikos sumažėjimas: 0,74 %). Iš anksto apibrėžtame dislipidemija sergančių pacientų pogrupyje, kuris apibūdinamas kaip pacientai, kurių DTL cholesterolio teritilė per pradinį vertinimą buvo mažiausia (≤ 34 mg/dl arba 0,88 mmol/l), o trigliceridų (TG) tercilė buvo didžiausia (≥ 204 mg/dl arba 2,3 mmol/l), gydymas fenofibratu ir simvastatinu sąlygojo 31 % santykinį sumažėjimą, palyginti su gydymu vien simvastatinu pagal sudėtinės pirminės baigtis (rizikos santykis [RS] 0,69, 95 % PI: 0,49–0,97, p = 0,03; absoliutus

rizikos sumažėjimas: 4,95 %). Kita iš anksto apibrėžto pogrupio analizė parodė statistiškai reikšmingą gydymo pagal lytį sąveiką ($p = 0,01$), kuri rodo galimą gydymo deriniu naudą vyrams ($p = 0,037$), bet potencialiai didesnę pirminių baigčių riziką moterims, gydytoms preparatų deriniu ($p = 0,069$), palyginti su simvastatino monoterapija. To nebuvo nustatyta minėtame dislipidemija sergančių pacientų pogrupyje, bet nebuvo ir aiškių duomenų apie naudą dislipidemija sergančioms moterims, gydytoms fenofibratu ir simvastatinu. Taip pat negalima atmesti galimo kenksmingo poveikio šiame pogrupyje galimybes.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Cholib tyrimų su visais vaikų populiacijos, kuriai pasireiškė kombinuota dislipidemija, pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Aktyvių metabolitų, fenofibro rūgšties ir simvastatino rūgšties geometrinių vidurkių santykiai ir 90 % PI vertės palyginus AUC, AUC(0-t) ir $C_{\max}$ klinikinės programos metu vartojant fiksuotos dozės derinio Cholib 145 mg/20 mg tabletes ir atskiras 145 mg fenofibrato bei 20 mg simvastatino tabletes buvo bioekvivalentiškumo intervale nuo 80 iki 125 %.

Klinikinės programos metu nustatyta, kad vartojant fiksuotos dozės derinio Cholib 145 mg/20 mg tabletes maksimalaus pirminio neaktyvaus simvastatino kiekio plazmoje ($C_{\max}$) geometrinių vidurkis buvo 2,7 ng/ml, o vartojant atskirai 145 mg fenofibrato ir 20 mg simvastatino tabletes – 3,9 ng/ml.

Klinikinės programos metu nustatyta, kad simvastatino ekspozicijos plazmoje (AUC ir AUC(0-t)) geometrinių vidurkių 90 % PI vertės vartojant fiksuotos dozės derinio Cholib 145 mg/20 mg tabletes ir 145 mg fenofibrato bei 20 mg simvastatino atskiromis tabletėmis yra bioekvivalentiškumo intervale nuo 80 iki 125 %.

Absorbcija

Maksimali fenofibrato koncentracija plazmoje ($C_{\max}$) susidaro per 2–4 valandas išgėrus vaistinio preparato. Koncentracija plazmoje atliekant tęstinį gydymą visiems pacientams lieka stabili.

Fenofibratas netirpsta vandenyje, todėl turi būti vartojamas su maistu, kad būtų palengvinta absorbcija. Absorbcija vyksta lengviau vartojant mikronizuotą febofibratą, kai 145 mg tablečių gamybai pritaikyta „NanoCrystal[®]“ technologija.

Kitaip nei ankstesnių farmacinių formų fenofibrato preparatų atveju, šiuo būdu pagaminto vaistinio preparato maksimali koncentracija plazmoje ir bendra ekspozicija nepriklauso nuo to, ar vartojamas maistas.

Buvo atliktas maisto poveikio tyrimas, kurio metu sveiki vyrai ir moterys valgydami (įskaitant ir labai riebią maistą) pavartojo šios formuluotės 145 mg fenofibrato tabletę. Rezultatai parodė, kad fenofibro rūgšties ekspozicijai (AUC ir $C_{\max}$) maistas nedaro įtakos. Todėl Cholib gali būti vartojamas neatsižvelgiant į maisto vartojimą.

Vienkartinės ir daugiartinės dozės kinetiniai tyrimai parodė, kad vaisto organizme nesikaupia.

Simvastatinas yra neaktyvus laktonas, kuris in vivo tuoj pat hidrolizuojamas iki atitinkamos beta hidroksirūgšties, labai aktyvaus HMG kofermento A reduktazės inhibitoriaus. Hidrolizės pagrindinė vieta – kepenys, žmogaus kraujo plazmoje hidrolizė vyksta labai lėtai.

Simvastatinas gerai absorbuojamas ir ekstensyviai metabolizuojamas pirmojo prasiskverbimo per kepenis metu. Medžiagos prasiskverbimas kepenyse priklauso nuo kepenų kraujotakos. Kepenys yra pagrindinė aktyviosios vaistinio preparato formos veikimo vieta. Išgėrus simvastatino, beta hidroksirūgšties į sisteminę kraujotaką patenka mažiau kaip 5 % dozės. Išgėrus simvastatino,

maksimali aktyviųjų inhibitorių koncentracija kraujo plazmoje pasiekama po 1–2 valandų. Kartu valgomas maistas vaisto absorbcijai įtakos neturi.

Vienkartinės ir daugiartinės simvastatino dozės farmakokinetika parodė, kad vaistinis preparatas, vartojamas daugiartinėmis dozėmis, organizme nesikaupia.

Pasiskirstymas

Fenofibro rūgštis sudaro stiprią jungtį su plazmos albuminu (daugiau nei 99 %).

Su baltymais jungiasi daugiau kaip 95 % simvastatino ir jo aktyviojo metabolito.

Biotransformacija ir eliminacija

Išgertas fenofibratas greitai hidrolizuojamas esterazių ir susidaro aktyvus metabolitas – fenofibro rūgštis. Nepakitusio fenofibrato plazmoje neaptikta. Fenofibratas nėra CYP 3A4 substratas.

Mikrosominis metabolizmas kepenyse nevyksta.

Daugiausia šis vaistas šalinamas su šlapimu. Beveik visas vaistas pašalinamas iš organizmo per 6 dienas. Daugiausia fenofibrato išskiriama kaip fenofibro rūgštis ir jos gliukuronido konjugatas. Senyvo amžiaus pacientų bendras tariamasis fenofibro rūgšties klirensas plazmoje nesikeičia.

Vienkartinės ir daugiartinės dozės kinetikos tyrimai parodė, kad vaisto organizme nesikaupia. Fenofibro rūgštis atliekant hemodializę iš organizmo nepašalinama.

Vidutinis pusinės eliminacijos iš plazmos laikas: fenofibro rūgšties pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 20 val.

Simvastatinas yra CYP 3A4 ir BCRP eflukso nešiklio substratas. Simvastatiną aktyviai perneša į hepatocitus OATP1B1. Žmogaus plazmoje svarbiausias simvastatino metabolitas yra beta hidroksirūgštis ir dar keturi aktyvieji metabolitai. Žmogui išgėrus radioaktyviojo simvastatino, per 96 valandas 13 % radioaktyviųjų medžiagų išsiskyrė su šlapimu, 60 % – su išmatomis. Išmatose aptinkama ir su tulžimi pasišalinusių jo skilimo produktų, ir neįsisavinto vaistinio preparato. Beta hidroksirūgšties metabolito suleidus į veną, vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra 1,9 valandos. Vidutiniškai tik 0,3 % į veną suleistos dozės pašalinama su šlapimu inhibitorių pavidalu.

Kartotinio fenofibrato vartojimo poveikis vienos ar kelių simvastatino dozių farmakokinetinėms savybėms tirtas sveikiems asmenims atliekant 2 mažus tyrimus (n = 12) ir vėliau atliekant didesnį tyrimą (n = 85).

Atliekant vieną simvastatino rūgšties (SVA) AUC tyrimą, simvastatino pagrindinio aktyviojo metabolito sumažėjo 42 % (90 % PI 24 %-56 %), kai viena 40 mg simvastatino dozė buvo suvartota pakartotinai vartojant 160 mg fenofibrato. Atliekant kitą tyrimą (Bergman et al, 2004) pakartotinai kartu vartojant 80 mg simvastatino ir 160 mg fenofibrato, SVA AUC sumažėjo 36 % (90% PI 30 %-42 %). Atliekant didesnį tyrimą pastebėta, kad pakartotinai vakare kartu vartojant 40 mg simvastatino ir 145 mg fenofibrato SVA AUC sumažėjo 21 % (90 % PI 14 %-27 %). Tai nereikšmingai skyrėsi nuo SVA AUC sumažėjimo 29 %, kai vartojama buvo kas 12 valandų: 40 mg simvastatino vakare ir 145 mg fenofibrato ryte.

Ar fenofibratas turėjo įtakos kitiems aktyviesiems simvastatino metabolitams, netirta.

Nors tikslus sąveikos mechanizmas nežinomas, remiantis turimais klinikiniais duomenimis, kai MTL cholesterolio kiekis kontroliuojamas gydymo pradžioje, MTL cholesterolio mažinimo poveikis reikšmingai nesiskiria, palyginti su simvastatino monoterapija.

Kartotinėmis 40 arba 80 mg (didžiausia užregistruota dozė) dozėmis vartojamas simvastatinas nedaro įtakos plazmoje esančios fenofibro rūgšties kiekiui, esant pusiausvyrinei koncentracijai.

Ypatingos populiacijos

SLCO1B1 geno c.521T>C alelės nešiojų OATP1B1 aktyvumas yra mažesnis. Vidutinė pagrindinio aktyvaus metabolito simvastatino rūgšties poveikis (AUC) yra 120 % heterozigotinės (CT) C alelės nešiojams ir 221 % homozigotinės alelės (CC) nešiojams, palyginti su pacientais, kurių genotipas yra įprasčiausias (TT). C alelę turi 18 % Europos gyventojų. Pacientams, kuriems pasireiškia SLCO1B1 polimorfizmas, kyla rizika dėl didesnės simvastatino poveikio, o tai gali sukelti didesnę rabdomiolizės riziką (žr. 4.4 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Su fiksuotų dozių derinio vaistiniu preparatu Cholib nebuvo atlikta jokių ikiklinikinių tyrimų.

Fenofibratas

Atlikus tyrimus dėl ūminio toksinio poveikio nepavyko gauti jokios svarbios informacijos apie specifinį fenofibrato toksinį poveikį.

Buvo atlikti trijų mėnesių trukmės ikiklinikiniai tyrimai su žiurkėmis, kurių metu tirtas fenofibro rūgšties, aktyviojo fenofibrato metabolito, toksinis poveikis skeleto raumenims (ypač tiems, kuriuose vyrauja I tipo, t. y. lėtojo oksidavimo raumeninės skaidulos). Pastebėta širdies degeneracija, anemija, kūno svorio kritimas. Šis skeleto sistemą veikiantis toksinis poveikis atitinka 50 ir daugiau kartų didesnę ekspoziciją nei žmogaus organizme, o kardiomiotoksinis poveikis atitinka 15 kartų didesnę ekspoziciją nei žmogaus organizme.

3 mėnesių trukmės tyrimų su šunimis metu pastebėtas nepageidaujamas poveikis virškinimo traktui, t. y. grįžtamosios opos ir erozija. Ši ekspozicija apytiksliai atitinka 7 kartus didesnę klinikinę AUC.

Fenofibrato mutageniškumo tyrimų rezultatai buvo neigiami.

Atliekant kancerogeninius tyrimus su žiurkėmis ir pelėmis, nustatyta kepenų naviko atvejų, kuriuos galima paaiškinti peroksisomų proliferacija. Šie pokyčiai būdingi tik graužikams, ištyrus kitų rūšių gyvūnus atitinkamomis dozėmis šių pokyčių nenustatyta. Tai neturi jokios įtakos preparatu gydant žmones.

Atlikus tyrimus su pelėmis, žiurkėmis ir triušiais, teratogeninio poveikio nenustatyta. Skiriant patelėms toksiškas preparato dozes embrionui nustatytas toksinis poveikis. Skiriant dideles preparato dozes pailgėjo gyvūnų gestacijos laikotarpis ir pasireiškė sunkumų vaikuojantis.

Atliekant ikiklinikinius fenofibrato tyrimus toksinio poveikio vaisingumui nenustatyta. Tačiau tiriant daugkartinių dozių toksiškumą jauniems šunims pastebėta hipospermija, vakuolizacija sėklidėse ir sulėtėjęs kiaušidžių vystymasis.

Simvastatinas

Įprastinių ikiklinikinių farmakodinaminio poveikio, toksinio kartotinių dozių poveikio, genotoksinio bei kancerogeninio poveikio tyrimų su gyvūnais duomenimis, atsižvelgiant į farmakologinį poveikį, vaistinis preparatas kitokios, negu galima tikėtis, rizikos žmogui nekelia. Didžiausia žiurkių ir triušių toleruojama simvastatino dozė nesukelia vaisiaus raidos defektų, toksinio poveikio vaisingumui, dauginimosi funkcijai ir jaunikių vystymuisi.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys:

Butilhidroksianizolas (E320)

Laktozė monohidratas

Natrio laurilsulfatas
Pregelifikuotas krakmolos (kukurūzų)
Dokuzato natrio druska
Sacharozė
Citrinų rūgštis monohidratas (E330)
Hipromeliozė (E464)
Krospovidonas (E1202)
Magnio stearatas (E572)
Silicifikuota mikrokristalinė celiuliozė (sudaryta iš mikrokristalinės celiuliozės ir koloidinio bevandenio silicio dioksido)
Askorbo rūgštis (E300).

Tabletės plėvelė:

Iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis (E1203)
Titano dioksidas (E171)
Talkas (E553b)
Lecitinas (iš sojos pupelių (E322))
Ksantano lipai (E415)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Saulėlydžio geltonasis FCF (E110).

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio / aliuminio lizdinės plokštelės
Pakuotės dydis: 10, 30 arba 90 plėvele dengtų tablečių.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/13/866/001-002

EU/1/13/866/005

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2013 m. rugpjūčio 26 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2018 m. gegužė 16d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cholib 145 mg/40 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 145 mg fenofibrato ir 40 mg simvastatino.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas:

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 194,7 mg laktozės (monohidrato), 145 mg sacharozės ir 0,8 mg lecitino (iš sojos pupelių (E322)).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Ovali, abipus išgaubta, plytų raudonumo spalvos plėvele dengta tabletė nuožulniais kraštais su užrašu „145/40“ vienoje pusėje, maždaug 19,3 x 9,3 mm dydžio ir 840 mg svorio.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Cholib skiriamas kaip papildoma dietos ir fizinio krūvio gydymo priemonė suaugusiems pacientams, esantiems didelės širdies ir kraujagyslių ligų rizikos grupėje, kuriems diagnozuota mišrioji dislipidemija, siekiant sumažinti trigliceridų kiekį ir padidinti DTL cholesterolio kiekį, jei MTL cholesterolio kiekis tinkamai reguliuojamas atitinkamos dozės simvastatino monoterapija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Prieš pradėdant gydymą Cholib turi būti skirtas atitinkamas antrinių hiperlipidemijos priežasčių, pvz., nekontroliuojamo 2 tipo cukrinio diabeto, hipotiroidizmo, nefrozinio sindromo, disproteinemijos, obstrukcinių kepenų ligų, farmakologinio gydymo (pvz., geriamaisiais estrogenais) poveikio, alkoholizmo gydymas. Be to, pacientai turi laikytis standartinės cholesterolio ir trigliceridų kiekį mažinančios dietos, kuri turi būti tęsiama gydant Cholib.

Dozavimas

Rekomenduojama gerti vieną tabletę per dieną. Reikia atsisakyti greipfrutų sulčių (žr. 4.5 skyrių).

Atsakas į gydymą stebimas pagal serumo lipidų kiekį (bendrą cholesterolio kiekį (ang. *total cholesterol*, TC), MTL cholesterolio ir trigliceridų (TG) kiekį).

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Dozės koreguoti nereikia. Rekomenduojama įprasta dozė. Cholib negalima vartoti pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, kai apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis < 60 ml/min/1,73 m² (žr. 4.3 skyrių).

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Cholib negalima vartoti pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų nepakankamumu, kai apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis < 60 ml/min/1,73 m² (žr. 4.3 skyrių).

Cholib turi būti vartojamas atsargiai, jei pacientas serga lengvu inkstų nepakankamumu, kai apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis yra 60–89 ml/min/1,73 m² (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, Cholib poveikis netirtas, todėl šiai pacientų grupei jo vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Cholib negalima vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų (žr. 4.3 skyrių).

Kartu vartojami vaistai

Pacientams, kurie kartu su Cholib vartoja preparatų, kurių sudėtyje yra elbasviro arba grazopreviro, simvastatino dozė neturi viršyti 20 mg per parą. (Žr. 4.4 ir 4.5 skyrius.)

Vartojimo metodas

Tabletė turi būti nuryjama nesmulkinta, užgeriant stikline vandens. Tablečių negalima laužyti ar kramtyti. Jos gali būti vartojamos su maistu ar be jo (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, žemės riešutams, sojai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (taip pat žr. 4.4 skyrių).
- Gydančiais fibratais arba ketoprofenu pasireiškę alergija šviesai arba fototoksinė reakcija.
- Aktyvi kepenų liga ar dėl nepaaiškinamos priežasties nuolat padidėjęs transaminazių aktyvumas serume.
- Nustatyta tulžies pūslės liga.
- Lėtinis ar ūminis pankreatitas, išskyrus sunkios hipertrigliceridemijos sukeltą ūminį pankreatitą.
- Vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų nepakankamumas (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis < 60 ml/min/1,73 m²).
- Vartojimas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (medžiagomis, kurios apytiksliai 5 kartus ar net daugiau padidina AUC) (t. y., itakonazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, vorikonazolu, ŽIV proteazės inhibitoriais [pvz., nelfinaviru], bocepreviru, telapreviru, eritromicinu, klaritromicinu, telitromicinu, nefazodonu ir vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra kobicistato) (žr. 4.4 ir 4.5 skyrių).
- Vartojimas kartu su gemfibroziliu, ciklosporinu ar danazolu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrių).
- Vartojimas kartu su glekapreviru, pibrentasviru, elbasviru arba grazopreviru (žr. 4.5 skyrių).
- Vaikų populiacija (iki 18 metų).
- Nėštumas ir žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).
- Gydančiais statiniais ir (arba) fibratais, pacientui buvo diagnozuota miopatija ir (arba) rbdomiolizė, arba taikant ankstesnį gydymą statiniais patvirtinta padidėjusi, daugiau kaip 5 kartus viršutinę normos ribą (VNR) viršijanti kreatinfosfokinazės koncentracija (žr. 4.4 skyrių).
- Negalima vartoti kartu su amjodaronu, verapamiliu, amlodipinu ar diltiazemu (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Raumenys

Vartojant lipidų kiekį mažinančių preparatų, pvz., fibratų ir statinų, buvo pasireiškusios skeleto raumenų toksinė reakcija, įskaitant retus rbdomiolizės atvejus su inkstų nepakankamumu arba be jo. Nustatyta, kad miopatijos rizika vartojant statinus ir fibratus susijusi su kiekvienos sudedamosios dalies doze ir fibrato rūšimi.

Sumažėjusi transportinių baltymų funkcija

Sumažėjusi kepenų OATP transportinių baltymų funkcija gali padidinti sisteminę simvastatino poveikį ir padidinti miopatijos ir rbdomiolizės riziką. Sumažėjusi funkcija gali pasireikšti dėl sąveikaujančių

vaistinių preparatų (pvz., ciklosporino) slopinimo arba pacientams, kurie yra SLCO1B1 c.521T>C genotipo nešiotojai.

Pacientai, kurie turi SLCO1B1 geno alelės (c.521T>C) kodą, susijusį su mažiau aktyviu OATP1B1 baltymu, patiria didesnę sisteminę simvastatino poveikį ir jie susiduria su didesne miopatijos rizika. Miopatijos rizika dėl didelės (80 mg) simvastatino dozės paprastai yra maždaug 1 %, neatliekant genetinio tyrimo. Remiantis SEARCH tyrimo rezultatais, homozigotinės C alelės nešiotojams (taip pat vadinami CC), kuriems skiriama 80 mg dozė, rizika susirgti miopatija per vienus metus yra 15 %, o heterozigotinės C alelės nešiotojams (CT) – 1,5 %. Atitinkama rizika yra 0,3 % pacientams, kurių genotipas yra įprasciausias (TT) (žr. 5.2 skyrių).

Su imuninėmis reakcijomis siejama nekrozuojanti miopatija (SIRSNM)

Gauta pranešimų (jie buvo reti) apie su imuninėmis reakcijomis siejamą nekrozuojančią miopatiją (SIRSNM) – autoimuninę miopatiją, susijusią su statinų vartojimu. SIRSNM būdingas proksimalinių raumenų silpnumas ir padidėjęs kreatino kinazės aktyvumas serume, kurie net ir nutraukus gydymą statinu neišnyksta; teigiamas anti-HMG KoA reduktazės antikūnas; raumenų biopsija, rodanti nekrozuojančią miopatiją; ir būklės pagerėjimas gydant imunosupresantais. Gali reikėti atlikti papildomų nervų ir raumenų bei serologinius tyrimus. Gali reikėti taikyti gydymą imunosupresantais. Prieš paskirdami kitą statiną atidžiai įvertinkite SIRSNM riziką. Jei pradedamas gydymas kitu statinu, stebėkite, ar nepasireiškia SIRSNM požymių ir simptomų.

Kaip sumažinti vaistinių preparatų sąveikos keliamą miopatijos riziką

Toksinio poveikio raumenims rizika gali padidėti dėl to, kad Cholib vartojamas su kitu fibratu, statinu, niacinu, fuzido rūgštimi ar tam tikromis kitomis medžiagomis (konkrečios sąveikos aprašytos 4.5 skyriuje). Apsvarstydami galimybę gydyti Cholib ir lipidų kiekį mažinančiomis niacino (nikotino rūgšties) dozėmis (kai skiriama ≥ 1 g per parą) ar kitais vaistiniais preparatais, kuriuose yra niacino, gydytojai turi atidžiai įvertinti galimą naudą bei riziką ir atidžiai stebėti pacientus, ar nepasireiškia bet kokių požymių ir simptomų, tokių kaip raumenų skausmas, jautrumas ar silpnumas, ypač per pirmus gydymo mėnesius ir padidinus kurio nors vaistinio preparato dozę.

Miopatijos ir rbdomiolizės rizika reikšmingai padidėja, kai simvastatinas vartojamas kartu su stipriais citochromo P450 (CYP) 3A4 inhibitoriais (žr. 4.3 ir 4.5 skyrių).

Simvastatinas yra atsparumo krūties vėžiui baltymo (angl. Breast Cancer Resistant Protein, BCRP) efliukso nešiklio substratas. Vartojant kartu su preparatais, kurie yra BCRP inhibitoriai (pvz., elbasviru ir grazopreviru), gali padidėti simvastatino koncentracija plazmoje ir miopatijos rizika; todėl reikia įvertinti simvastatino dozės koregavimo poreikį atsižvelgiant į paskirtą dozę. Elbasviro ir grazopreviro vartojimas kartu su simvastatinu neištirti; tačiau simvastatino dozė neturi viršyti 20 mg per parą pacientams, kartu su vaistiniu preparatu vartojantiems preparatus, kurių sudėtyje yra elbasviro arba grazopreviro (žr. 4.5 skyrių).

Padidėjus HMG CoA reduktazės inhibitorių aktyvumui plazmoje (pvz., padidėjus simvastatino ir simvastatino rūgšties koncentracijai plazmoje) padidėja miopatijos rizika, kas iš dalies gali įvykti dėl sąveikos su vaistais, trikdančiais simvastatino metabolizmą ir (arba) nešiklių patofiziologinius mechanizmus (žr. 4.5 skyrių).

Cholib negalima vartoti su fuzido rūgštimi. Buvo pranešta apie pacientams, vartojantiems statino kartu su fuzido rūgštimi, pasireiškiančios rbdomiolizės atvejus (įskaitant mirtinus) (žr. 4.5 skyrių). Pacientams, kuriems vartoti sisteminę fuzido rūgštį būtina, gydymas statinu turi būti sustabdytas, kol jie gydomi fuzido rūgštimi. Pacientui reikia patarti nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei pasireiškia bet kokie raumenų silpnumo, skausmo ar jautrumo požymiai.

Gydymas statinais gali būti vėl pradedamas praėjus 7 dienoms nuo paskutinės fuzido rūgšties dozės. Esant išskirtinėms aplinkybėms, kai gydyti sistetine fuzido rūgštimi reikia ilgiau, pvz., gydant

sunkias infekcines ligas, nuspręsti, ar galima kartu vartoti Cholib ir fuzido rūgštį, reikia atsižvelgiant į kiekvieną atvejį ir vartoti reikia atidžiai prižiūrint gydytojui.

Kreatinkinazės matavimas

Kreatinkinazės koncentracijos negalima matuoti po itin didelio fizinio krūvio ar esant bet kokioms kitoms aplinkybėms, kurios gali lemti kreatinkinazės koncentracijos padidėjimą, nes tokiais atvejais sudėtinga interpretuoti gautas vertes. Jei kreatinkinazės kiekis aiškiai viršija atskaitos vertę (yra 5 kartus didesnis nei VNR), jis turi būti vėl matuojamas po 5–7 dienų, kad rezultatus būtų galima patvirtinti.

Prieš pradedant gydymą

Pradedant gydymą Cholib arba skiriant didesnę simvastatino dozę pacientus reikia įspėti apie miopatijos riziką ir nurodyti nedelsiant pranešti apie dėl neaiškios priežasties pasireiškusį raumenų skausmą, jautrumą ar silpnumą.

Pacientams, kuriems yra rabdomiolizės atsiradimą skatinančių veiksnių, vaistinio preparato turi būti skiriama itin atsargiai. Toliau nurodyti atvejai, kai kreatinkinazės pradinė atskaitos vertė turi būti nustatoma prieš pradedant gydymą.

- Pacientas yra senyvo amžiaus (65 metų ar vyresnis)
- Pacientė yra moteris
- Pacientui nustatytas inkstų funkcijos sutrikimas
- Esant nekontroliuojamai hipotirozei
- Esant hipoalbuminemijai
- Pacientui ar jo giminaičiui buvo pasireiškusį paveldima raumenų liga
- Pacientui buvo pasireiškusį toksinė raumenų reakcija į statiną ar fibratą
- Pacientas piktnaudžiauja alkoholiu

Tokiais atvejais turi būti įvertintas gydymo rizikos bei galimos naudos santykis ir rekomenduojama kliniškai stebėti pacientą.

Išmatuojant kreatinkinazės aktyvumą turi būti nustatoma kreatinkinazės pradinė atskaitos vertė ir rekomenduojama kliniškai stebėti pacientą.

Jei pacientui anksčiau buvo pasireiškę raumenų veiklos sutrikimų dėl fibrato ar statino vartojimo, gydymą kitu šios klasės preparatu reikia skirti atsargiai. Gydymo pradėti negalima, jei kreatinkinazės pradinė vertė reikšmingai (daugiau kaip 5 kartus) viršija VNR.

Jei įtariama bet kokios priežasties sukelta miopatija, gydymą reikia nutraukti.

Jei planuojama atlikti planinę didelės apimties chirurginę operaciją, gydymą Cholib reikia laikinai nutraukti kelios dienos prieš ją. Cholib vartojimas taip pat turi būti laikinai nutrauktas rimtos medicininės ar chirurginės būklės atveju.

Kepenų veiklos sutrikimai

Gydant simvastatinu ar fenofibratu kai kuriems pacientams padidėjo transaminazių aktyvumas kraujyje. Daugeliu atveju šis padidėjimas buvo laikinas, nedidelis, be simptomų ir gydymo nutraukti nereikėjo.

Transaminazių aktyvumas turi būti stebimas prieš pradedant gydymą, kas 3 mėnesius per pirmuosius 12 gydymo mėnesių ir periodiškai tolesnio gydymo metu. Ypatingas dėmesys turi būti skiriamas pacientams, kuriems pasireiškia transaminazių aktyvumo padidėjimas ir gydymas turi būti nutrauktas, jei aspartataminotransferazės (AST), vadinamosios serumo glutamato oksalacetato transaminazės (SGOT), ir alaninaminotransferazės (ALT), vadinamosios serumo glutamato piruvato transaminazės (SGPT), aktyvumas daugiau nei 3 kartus viršija viršutinę normos ribą.

Jei atsiranda hepatito simptomų (pvz., gelta, niežėjimas) ir diagnozė patvirtinama laboratoriniais tyrimais, gydymas Cholib turi būti nutrauktas.

Pacientams, kurie vartoja daug alkoholio, Cholib turi būti vartojamas atsargiai.

Pankreatitas

Gydant fenofibratu pasitaikė pankreatito atvejų (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius). Tai gali reikšti nepakankamą veiksmingumą pacientams, kuriems pasireiškia sunki hipertrigliceridemija, sukeltas kasos fermentų kiekio padidėjimas arba antrinis reiškinys, pasireiškiantis tulžies pūslės ir latakų akmens arba nuosėdų formavimusi ir bendrojo tulžies latako užsikimšimu.

Inkstų veikla

Cholib negalima vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Cholib turi būti vartojamas atsargiai, jei pacientas serga lengvu inkstų nepakankamumu, kai apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis yra 60–89 ml/min/1,73 m² (žr. 4.2 skyrių).

Gydant vien fenofibratu ar fenofibratą paskyrus vartoti kartu su statiniais, pacientams yra pasitaikę laikino kreatinino koncentracijos serume padidėjimo atvejų. Padidėjęs kreatinino kiekis serume laikui bėgant paprastai išliko stabilus ir ilgalaikio gydymo atveju tolesnio jo didėjimo požymių nebuvo pastebėta. Nutraukus gydymą kreatinino kiekis serume tapdavo toks, koks buvo prieš gydymą.

Atliekant klinikinius tyrimus 10 % pacientų kreatinino kiekis padidėjo daugiau kaip 30 μmol/l, palyginti su pradine verte, kai jiems buvo skirta fenofibrato ir simvastatino terapija, ir 4,4 %, kai buvo vartojamas tik statinas. 0,3 % pacientų, vartojusių abu vaistinius preparatus, kreatinino kiekis padidėjo iki kliniškai reikšmingos > 200 μmol/l vertės.

Gydymas turi būti sustabdytas, jei kreatinino koncentracija viršija viršutinę normos ribą daugiau kaip 50 %. Rekomenduojama kreatinino koncentraciją tikrinti per pirmuosius 3 gydymo mėnesius ir periodiškai toliau gydant.

Intersticinė plaučių liga

Gydant kai kuriais statiniais ir fenofibratu, pasitaikė intersticinės plaučių ligos atvejų, ypač ilgai gydant (žr. 4.8 skyrių). Galimi požymiai yra dusulys, sausas kosulys ir bendras sveikatos būklės pablogėjimas (nuovargis, svorio kritimas, karščiavimas). Jei įtariama, kad pacientui išsivystė intersticinė plaučių liga, gydymas Cholib turi būti nutrauktas.

Cukrinis diabetas

Yra duomenų, rodančių, kad statinų klasės vaistiniai preparatai didina gliukozės kiekį kraujyje ir kai kuriems pacientams (esantiems didelės cukrinio diabeto rizikos grupėje) gali atsirasti tokio lygio hiperglikemija, kai formaliai skiriamas įprastas diabeto gydymas. Tačiau šią riziką nusveria nauda, kurią teikia kraujagyslių ligų riziką mažinantis gydymas statiniais, todėl šiuo atveju gydymas statiniais neturi būti nutrauktas. Rizikos grupėje esantys pacientai (gliukozės kiekis nevalgius 5,6–6,9 mmol/l, KMI > 30 kg/m², padidėjęs trigliceridų kiekis, pasireiškia hipertenzija) turi būti stebimi atliekant klinikinius ir biocheminius tyrimus pagal konkrečioje valstybėje galiojančias rekomendacijas.

Venų tromboemboliniai reiškiniai

Atliekant tyrimą FIELD buvo pastebėtas statistiškai reikšmingas plaučių embolijos atvejų padažnėjimas (0,7 % placebo grupėje, 1,1 % fenofibrato grupėje; p = 0,022) ir statistiškai nereikšmingas giliųjų venų trombozės atvejų padažnėjimas (placebo grupėje 1,0 %, 48 pacientai iš 4900), fenofibrato – 1,4 % (67 pacientai iš 4895); p = 0,074. Venų trombozės atvejų galėjo padažnėti dėl padidėjusio homocisteino kiekio, žinomo trombozės rizikos faktoriaus, ir dėl kitų nežinomų veiksnių. Nenustatyta, ar tokie atvejai kliniškai svarbūs. Todėl reikia būti atsargiems gydant pacientus, kuriems buvo pasireiškusi plaučių embolija.

Sunkioji miastėnija

Keliais atvejais gauta pranešimų apie tai, kad statinai *de novo* sukelia sunkiąją miastėniją ar akių miastėniją arba pasunkina šiomis ligomis jau sergančių pacientų būklę (žr. 4.8 skyrių). Jeigu ligos simptomai paūmėja, Cholib vartojimą reikia nutraukti. Gauta pranešimų apie atsinaujinusios ligos atvejus, kai buvo (pakartotinai) vartojamas tas pats arba kitas statinų grupės vaistinis preparatas.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės, todėl jo negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra sacharozės, todėl jo negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija ar sacharazės ir izomaltazės stygius.

Vienoje šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų su Cholib neatlikta.

Su monoterapija susijusi sąveika

CYP 3A4 inhibitoriai

Simvastatinas yra citochromo P450 3A4 substratas.

Su galima HMG Co-A reduktazės inhibitorių sąveika gali būti susiję keli mechanizmai. Dėl vaistinių ar augalinių preparatų, slopinančių tam tikrų fermentų (pvz., CYP3A4) aktyvumą ir (arba) nešiklių (pvz., OATP1B) patofiziologinius mechanizmus, gali padidėti simvastatino ir simvastatino rūgšties koncentracija plazmoje, ir dėl to gali padidėti miopatijos / rabdomiolizės rizika.

Stiprūs citochromo P450 3A4 inhibitoriai didina miopatijos ir rabdomiolizės riziką, nes vartojant simvastatino jie didina HMG-KoA reduktazę slopinančių medžiagų kiekį plazmoje. Šiems inhibitoriams priklauso itraconazolas, ketokonazolas, pozakonazolas, eritromicinas, klaritromicinas, telitromicinas, ŽIV proteazių inhibitoriai (pvz., nelfinaviras), kobicistatas ir nefazodonas.

Cholib negalima vartoti su itraconazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, ŽIV proteazių inhibitoriais (pvz., nelfinaviru), kobicistatu eritromicinu, klaritromicinu, telitromicinu ir nefazodonu. (žr. 4.3 skyrių). Jei gydymas itraconazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, eritromicinu, klaritromicinu, telitromicinu būtinas, tuo metu Cholib vartojimas turi būti laikinai sustabdytas. Reikia būti atsargiems ir skiriant Cholib vartoti su kai kuriais kitais silpnesniais CYP 3A4 inhibitoriais: flukonazolu, verapamilu ar diltiazemu (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Norėdami sužinoti daugiau apie galimą sąveiką su simvastatinu ir (arba) fermentų ar nešiklių kitimo potencialą bei galimus dozės ir gydymo režimo keitimus, žr. visų kartu vartojamų vaistų skyrimo informaciją.

Danazolas

Simvastatiną vartojant kartu su danazolu padidėja miopatijos ir rabdomiolizės rizika. Pacientams, kurie vartoja danazolą, simvastatino dozė negali viršyti 10 mg per parą. Todėl Cholib negalima vartoti kartu su danazolu (žr. 4.3 skyrių).

Ciklosporinas

Simvastatiną vartojant kartu su ciklosporinu padidėja miopatijos ir rabdomiolizės rizika. Nors veikimo mechanizmas nėra iki galo ištirtas, pastebėta, kad vartojant ciklosporiną padidėja simvastatino rūgšties ekspozicija plazmoje (AUC), tikriausiai iš dalies dėl CYP 3A4 ir OATP-1B1 pernešklio slopinimo.

Pacientams, kurie vartoja ciklosporiną, simvastatino dozė negali viršyti 10 mg per parą, todėl Cholib vartoti su ciklosporinu negalima (žr. 4.3 skyrių).

Amjodaronas, amlodipinas, diltiazemas ir verapamilis

Vartojant simvastatiną (40 mg per parą) kartu su amjodaronu, amlodipinu, diltiazemu ar verapamilium padidėja miopatijos ir rabdomiolizės rizika.

Atliekant klinikinį tyrimą miopatija pasireiškė 6 % pacientų, kurie kartu su 80 mg simvastatino per parą vartojo amjodaroną, ir 0,4 % vartojusių tik simvastatiną (80 mg per parą).

Simvastatiną vartojant kartu su amlodipinu 1,6 karto padidėjo simvastatino rūgšties ekspozicija.

Simvastatiną vartojant kartu su diltiazemu 2,7 karto padidėjo simvastatino rūgšties ekspozicija, tikriausiai dėl CYP 3A4 slopinimo.

Simvastatiną vartojant kartu su verpamilium 2,3 karto padidėjo simvastatino rūgšties ekspozicija plazmoje, tikriausiai iš dalies dėl CYP 3A4 slopinimo.

Todėl pacientams, kurie vartoja amjodaroną, amlodipiną, diltiazemą ar verapamilį, Cholib dozė negali viršyti 145 mg/20 mg per parą.

Atsparumo krūties vėžiui baltymo (BCRP) inhibitoriai

Vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra BCRP inhibitoriai, įskaitant preparatus, kurių sudėtyje yra elbasviro arba grazopreviro, gali padidėti simvastatino koncentracija plazmoje ir miopatijos rizika (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kiti statinai ir fibratai

Gemfibrozilis, tikriausiai dėl gliukuronidacijos slopinimo, 1,9 karto padidina simvastatino rūgšties AUC. Simvastatiną vartojant kartu su gemfibroziliu reikšmingai padidėja miopatijos ir rabdomiolizės rizika. Be to, miopatijos ir rabdomiolizės rizika padidėja kartu vartojant ir kitų fibratų ar statinų. Todėl Cholib negalima vartoti su gemfibroziliu ir kitais fibratais ar statinais (žr. 4.3 skyrių).

Niacinas (nikotino rūgštis)

Vartojami atskirai statinai ir niacinas gali sukelti miopatiją ir taikant kombinuotą gydymą statinais ir lipidų kiekį mažinančiomis niacino (nikotino rūgšties) dozėmis (≥ 1 g per parą) buvo miopatijos ir rabdomiolizės atvejų.

Apsvarstydami galimybę gydyti Cholib ir lipidų kiekį mažinančiomis niacino (nikotino rūgšties) dozėmis (kai skiriama ≥ 1 g per parą) ar kitais vaistiniais preparatais, kuriuose yra niacino, gydytojai turi atidžiai įvertinti galimą naudą bei riziką ir atidžiai stebėti pacientus, ar nepasireiškia bet kokių simptomų ir požymių, tokių kaip raumenų skausmas, jautrumas ar silpnumas, ypač per pirmus gydymo mėnesius ir padidinus kurio nors vaistinio preparato dozę.

Fuzido rūgštis

Sisteminę fuzido rūgštį vartojant su statinais padidėja miopatijos, įskaitant rabdomiolizę, rizika. Vartojant šį derinį gali padidėti abiejų medžiagų koncentracija plazmoje. Šios sąveikos mechanizmas (ar tai farmakokinetinis, farmakodinaminis, ar abiejų rūšių poveikis) nežinomas. Buvo gauta pranešimų apie pacientams, vartojantiems šį derinį, pasireiškiančios rabdomiolizės atvejus.

Jei gydyti fuzido rūgštimi būtina, gydymas Cholib turi būti sustabdytas, kol gydoma fuzido rūgštimi. Taip pat žr. 4.4 skyrių.

Greipfrutų sultys

Greipfrutų sultys slopina CYP 3A4. Didelis kiekis (daugiau kaip 1 litras per parą) greipfrutų sulčių kartu su simvastatinu padidina simvastatino rūgšties ekspoziciją plazmoje 7 kartus. Jei iš ryto išgeriama 240 ml greipfrutų sulčių, o vakare geriama simvastatino, simvastatino rūgšties ekspozicija plazmoje padidėja 1,9 karto. Todėl gydant Cholib reikia vengti vartoti greipfrutų sultis.

Kolchicinas

Kartu vartojant simvastatiną ir kolchiciną, buvo miopatijos ir rabdomiolizės atvejų pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu. Todėl patariama atidžiai kliniškai stebėti tokius pacientus, kurie kartu vartoja kolchiciną ir Cholib.

Vitamino K antagonistai

Fenofibratas ir simvastatinas padidina vitamino K antagonistų poveikį ir gali didinti kraujavimo riziką. Gydomo pradžioje rekomenduojama sumažinti geriamųjų antikoagulantų dozę maždaug vienu trečdaliu, paskui prireikus palaipsniui ją koreguoti reguliariai stebint Tarptautinį normalizuotą santykį (TNS). TNS turi būti nustatomas prieš pradedant gydymą Cholib ir gydymo pradžioje tikrinamas pakankamai dažnai, kad nebūtų praleista svarbių TNS pakeitimų. Užfiksavus stabilų TNS, jis gali būti tikrinamas įprastais intervalais, rekomenduojamais gydant pacientus šiais geriamaisiais antikoagulantais. Tą pačią procedūrą reikia atlikti pakeitus Cholib dozę ar nutraukus jo vartojimą. Cholib nesiejamas su antikoagulantų nevartojančių pacientų kraujavimu.

Glitazonai

Vartojant fenofibratą kartu su glitazonais buvo pastebėta grįžamojo paradoksalaus DTL cholesterolio mažėjimo atvejų. Todėl rekomenduojama stebėti pacientų, kurie vartoja Cholib ir glitazoną, DTL cholesterolio kiekį ir nutraukti vieno iš vaistinių preparatų vartojimą, jei DTL cholesterolio kiekis tampa pernelyg mažas.

Rifampicinas

Rifampicinas yra stiprus CYP 3A4 induktorius, veikiantis simvastatino metabolizmą, todėl simvastatino veiksmingumas pacientams, ilgą laiką gydomiems rifampicinu (pvz., sergant tuberkuloze), gali sumažėti. Sveikiems savanoriams, kurie kartu vartojo rifampiciną, simvastatino rūgšties ekspozicija plazmoje sumažėjo 93 %.

Poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Fenofibratas ir simvastatinas nėra CYP 3A4 inhibitoriai ar induktoriai. Todėl manoma, kad Cholib neturi įtakos CYP 3A4 metabolizuojamų medžiagų koncentracijai plazmoje.

Fenofibratas ir simvastatinas nėra CYP 2D6, CYP 2E1 ar CYP 1A2 inhibitoriai. Fenofibratas yra silpnas ar vidutinio stiprumo CYP 2C9 inhibitorius ir silpnas CYP 2C19 bei CYP 2A6 inhibitorius.

Pacientai, vartojantys Cholib kartu su mažo terapinio indekso vaistais, kuriuos metabolizuoja CYP 2C19, CYP 2A6 ar ypač CYP 2C9, turi būti atidžiai stebimi, o prireikus rekomenduojama pakoreguoti šių vaistų dozę.

Simvastatino ir fenofibrato sąveika

Kartotinio fenofibrato vartojimo poveikis vienos ar kelių simvastatino dozių farmakokinetinėms savybėms tirtas sveikiems asmenims atliekant 2 mažus tyrimus (n = 12) ir vėliau atliekant didesnį tyrimą (n = 85).

Atliekant vieną simvastatino rūgšties (ang. *simvastatin acid*, SVA) AUC tyrimą, simvastatino pagrindinio aktyviojo metabolito sumažėjo 42 % (90 % CI 24 %-56 %), kai vienkartinė 40 mg simvastatino dozė buvo suvartota kartu su kartotinėmis 160 mg fenofibrato dozėmis. Atliekant kitą tyrimą (Bergman et al, 2004) kartu vartojant kartotines 80 mg simvastatino ir 160 mg fenofibrato dozes, SVA AUC sumažėjo 36 % (90% CI 30 %-42 %). Atliekant didesnį tyrimą pastebėta, kad vakare kartu vartojant kartotines 40 mg simvastatino ir 145 mg fenofibrato dozes SVA AUC sumažėjo 21 % (90 % CI 14 %-27 %). Tai reikšmingai nesiskyrė nuo SVA AUC sumažėjimo 29 %, kai vartojama buvo kas 12 valandų: 40 mg simvastatino vakare ir 145 mg fenofibrato ryte.

Ar fenofibratas turėjo įtakos kitiems aktyviesiems simvastatino metabolitams, netirta.

Nors tikslus sąveikos mechanizmas nežinomas, remiantis turimais klinikiniais duomenimis, kai MTL cholesterolio kiekis kontroliuojamas gydymo pradžioje, MTL cholesterolio mažinimo poveikis reikšmingai nesiskiria, palyginti su simvastatino monoterapija.

Pakartotinai vartojant 40 arba 80 mg (didžiausia užregistruota dozė) simvastatino, plazmoje esanti fenofibrinė rūgštis esant pusiausvyrinei koncentracijai neveikiama.

Toliau pateikta lentelė, kurioje apibendrinti sąveikaujančių medžiagų vartojimo nurodymai (taip pat žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Sąveikaujanti medžiaga	Vartojimo nurodymai
Stiprūs CYP 3A4 inhibitoriai: Itrakonazolas Ketokonazolas Flukonazolas Pozakonazolas Eritromicinas Klaritromicinas Telitromicinas ŽIV proteazių inhibitoriai (pvz., nelfinaviras) Nefazodonas Kobicistatas	Negalima vartoti su Cholib
Danazolas Ciklosporinas	Negalima vartoti su Cholib
Gemfibrozilis, kiti statinai ir fibratai	Negalima vartoti su Cholib
Amjodaronas Verapamilis Diltiazemas Amlodipinas	Negalima vartoti su Cholib 145 mg/40 mg.
Elbasviras Grazopreviras	Negalima vartoti su Cholib 145 mg / 40 mg
Glekapreviras Pibrentasviras	Negalima vartoti su Cholib
Niacinas (nikotino rūgštis) ≥ 1 g per parą	Vengti vartoti su Cholib, nebent numatoma klinikinė nauda yra didesnė, nei galima rizika Stebėti pacientus, ar nepasireiškia tokių požymių ir simptomų kaip raumenų skausmas, jautrumas ar silpnumas
Fuzido rūgštis	Pacientai turi būti atidžiai stebimi. Gali būti nuspręsta laikinai nutraukti gydymą Cholib.
Greipfrutų sultys	Vengti vartojant Cholib
Vitamino K antagonistai	Stebėti TNS ir pagal jį koreguoti šių geriamųjų antikoagulantų dozę
Glitazonai	Stebėti DTL cholesterolio kiekį ir nutraukti gydymą (glitazonu ar Cholib), jei DTL cholesterolio kiekis per mažas

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Cholib

Simvastatino negalima vartoti nėštumo metu (žr. toliau), todėl nėštumo metu negalima vartoti ir Cholib (žr. 4.3 skyrių).

Fenofibratas

Patikimų duomenų apie fenofibrato vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį embrionui, duodant patelėms toksiškas dozes (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Todėl nėštumo metu fenofibratas turi būti skiriamas tik atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį.

Simvastatinas

Simvastatino negalima vartoti nėštumo metu. Nepatvirtinta, kad simvastatiną saugu vartoti nėštumo metu. Nėštumo metu vartojant simvastatiną gali sumažėti cholesterolio biosintezės pirmtako mevalonato kiekis vaisiaus organizme. Todėl, jei moteris yra nėščia, ketina pastoti arba įtaria, kad pastoję, ji simvastatino turi nevartoti. Nėštumo laikotarpiu arba kol bus nustatyta, kad moteris nėra nėščia, gydymas simvastatinu turi būti laikinai sustabdytas.

Žindymas

Nežinoma, ar fenofibratas, simvastatinas ir (arba) jų metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Todėl Cholib negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Atliekant tyrimus su gyvūnais pastebėtas laikinas poveikis vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Nėra klinikinį duomenų apie Cholib poveikį vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Fenofibratas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Simvastatinui pateikus į rinką buvo pranešta apie retus svaigulio atvejus. Šį nepageidaujamą poveikį reikia turėti omenyje vairuojant ar valdant mechanizmus, kai gydoma Cholib.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Gydant Cholib dažniausiai buvo pranešama apie tokias nepageidaujamas reakcijas į vaistą: padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje, viršutinių kvėpavimo takų infekciją, padidėjusį trombocitų kiekį, gastroenteritą, padidėjusį alaninaminotransferazės aktyvumą.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

Atliekant keturis 24 savaitių trukmės dvigubai aklus klinikinius tyrimus 1 237 pacientams buvo skirtas gydymas fenofibratu ir simvastatinu. Bendros šių tyrimų analizės duomenimis, po 12 savaitių trukusio gydymo fenofibratu ir simvastatinu, skiriant 145 mg/20 mg per parą dėl nepageidaujamų reakcijų buvo nutrauktas 5,0 % pacientų gydymas (51 paciento iš 1012), o kai buvo skirta 145 mg/40 mg per parą – dėl nepageidaujamų reakcijų buvo nutrauktas 1,8 % pacientų gydymas (4 pacientų iš 225).

Toliau išvardytos gydant fenofibratu ir simvastatinu pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų klases ir dažnį.

Nepageidaujamos Cholib reakcijos atitinka žinomas dviejų jo veikliųjų medžiagų, fenofibrato ir simvastatino, nepageidaujamas reakcijas.

Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pagal pasireiškimo dažnį: labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retos $< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Gydymo fenofibratu ir simvastatinu (Cholib) nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, gastroenteritas	dažnos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitų kiekio padidėjimas	dažnos
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas	dažnos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dermatitas ir egzema	nedažnos
Tyrimai	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius)	labai dažnos

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje: gydant fenofibratu ir simvastatinu 10 % pacientų padidėjęs kreatinino kiekis viršijo pradinę vertę daugiau kaip 30 $\mu\text{mol/l}$, gydant tik statinu – 4,4 %. 0,3 % pacientų, vartojusių abu vaistinius preparatus, kreatinino kiekis padidėjo iki kliniškai svarbios $\geq 200 \mu\text{mol/l}$ vertės.

Papildoma informacija apie atskiras fiksuotos dozės derinio veikliąsias medžiagas

Atliekant klinikinius tyrimus ir stebint patekus į rinką nustatyta papildomų nepageidaujamų reakcijų, kurios yra susijusios su vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra simvastatino ar fenofibrato, vartojimu ir kurių gali atsirasti vartojant Cholib. Dažnio kategorijos paremtos informacija, pateikta ES išleistose simvastatino ir fenofibrato preparatų charakteristikų santraukose.

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos (fenofibratas)	Nepageidaujamos reakcijos (simvastatinas)	Dažnis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Sumažėjęs hemoglobino kiekis, sumažėjęs leukocitų kiekis		retos
		Anemija	retos
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas		retos
		Anafilaksija	labai retos
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Cukrinis diabetas****	dažnis nežinomas
Psichikos sutrikimai		Nemiga	labai retos
		Miego sutrikimai, įskaitant košmarus, depresija	dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas		nedažnos
		Parestezija, svaigulys, periferinė neuropatija	retos
		Atminties sutrikimas / netekimas	retos
		Sunkioji miastenija	dažnis nežinomas
Akių sutrikimai		Neryškus matymas, regos sutrikimas	retos
		Akių miastenija	dažnis nežinomas
Kraujagyslių sutrikimai	Tromboembolija (plaučių embolija, giliųjų venų trombozė)*		nedažnos

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos (fenofibratas)	Nepageidaujamos reakcijos (simvastatinas)	Dažnis
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Intersticinė plaučių liga	dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai	Virškinimo trakto sutrikimo požymiai ir simptomai (pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo pūtimas)		dažnos
	Pankreatitas*		nedažnos
		Vidurių užkietėjimas, dispepsija	retos
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėjęs transaminazių aktyvumas		dažnis nežinomas
	Cholelitiazė		
	Cholelitiazės komplikacijos (pvz., cholecistitas, cholangitas, ūminė biliarinė kolika ir t. t.)		dažnis nežinomas
		Gama glutamiltransferazės aktyvumo padidėjimas	retos
		Hepatitas / gelta	labai retos
		Kepenų nepakankamumas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Sunkios odos reakcijos (pvz., daugiaformė eritema, Stivenso-Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė ir t. t.)		dažnis nežinomas
	Padidėjęs odos jautrumas (pvz., bėrimas, niežėjimas, urtikarija)		nedažnos
	Alopecija		retos
	Padidėjęs jautrumas šviesai		retos
		Padidėjusio jautrumo sindromas ***	retos
		Lichenoidinis vaistų sukeltas išbėrimas	labai retos
Skeleto, raumenų, jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų funkcijų sutrikimai (pvz., mialgija, miozitas, raumenų spazmai ir silpnumas)		nedažnos
	Rabdomiolizė, galimai pasireiškianti su inkstų nepakankamumu arba be jo (žr. 4.4 skyrių),		retos
		Miopatija** Su imuninėmis reakcijomis siejama nekrozuojanti miopatija (žr. 4.4 skyrių). Tendinopatija	Retos dažnis nežinomas
		Raumens plyšimas	labai retos

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos (fenofibratas)	Nepageidaujamos reakcijos (simvastatinas)	Dažnis
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Lytinės funkcijos sutrikimas		nedažnos
		Erekcijos sutrikimas	dažnis nežinomas
		Ginekomastija	labai retos
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Astenija	retos
Tyrimai	Padidėjęs homocisteino kiekis kraujyje (žr. 4.4 skyrių)*****		labai dažnos
	Padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje		retos
		Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje	retos
		Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje	retos
		Padidėjęs gliuko hemoglobino kiekis	dažnis nežinomas
		Padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje	dažnis nežinomas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Pankreatitas

* Atliekant FIELD tyrimą 9 795 pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, buvo atliktas placebo kontroliuojamas atsitiktinės imties bandymas. Pastebėta statistiškai reikšmingai daugiau pankreatito atvejų fenofibratą vartojusių pacientų grupėje, palyginti su placebo grupe (atitinkamai 0,8 % ir 0,5 %; $p = 0,031$).

Tromboembolija

* Atliekant FIELD tyrimą buvo pastebėtas statistiškai reikšmingas plaučių embolijos atvejų padažnėjimas (0,7 % placebo grupėje [32 pacientai iš 4 900] ir 1,1 % fenofibrato grupėje [53 pacientai iš 4 895]; $p = 0,022$) ir statistiškai nereikšmingas giliųjų venų trombozės atvejų padažnėjimas (placebo grupėje 1,0 %, [48 pacientai iš 4 900] ir fenofibrato grupėje 1,4 % [67 pacientai iš 4 895]; $p = 0,074$).

Miopatija

** Atliekant klinikinį tyrimą miopatija dažniau pasireiškė pacientams, kuriems buvo skiriama 80 mg simvastatino per parą, nei tiems, kurie vartojo 20 mg simvastatino per parą (atitinkamai 1,0 % ir 0,02 %).

Padidėjusio jautrumo sindromas

*** Pranešimai apie akivaizdų padidėjusio jautrumo sindromą yra reti. Pasireiškia šie požymiai: angioedema, simptomai, panašūs į vilkligės sindromui būdingus simptomus, reumatinė polimialgija, dermatomiozitas, vaskulitas, trombocitopenija, eozinofilija, padidėjęs eritrocitų nusėdimo greitis, artritas ir artralgija, urtikarija, jautrumas šviesai, karščiavimas, paraudimas, dispnėja ir bendro pobūdžio negalavimas.

Cukrinis diabetas

**** Cukrinis diabetas: rizikos grupėje esantys pacientai (kurių gliukozės kiekis nevalgius 5,6–6,9 mmol/l, KMI > 30 kg/m², padidėjęs trigliceridų kiekis, pasireiškia hipertenzija) turi būti stebimi atliekant klinikinius ir biocheminius tyrimus pagal konkrečioje valstybėje galiojančias rekomendacijas.

Padidėjęs homocisteino kiekis kraujyje

***** Atliekant FIELD tyrimą fenofibratu gydomiems pacientams homocisteino kiekis kraujyje vidutiniškai padidėjo 6,5 μmol/l, o nutraukus gydymą normalizavosi.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema

4.9 Perdozavimas

Cholib

Konkrečių priešnuodžių nežinoma. Įtarus perdozavimą reikia taikyti simptominį gydymą ir tinkamas palaikomąsias priemones.

Fenofibratas

Buvo gauta tik pagrindo neturinčių pranešimų apie fenofibrato perdozavimą. Daugeliu atvejų nepastebėta jokių perdozavimo simptomų. Fenofibrato negalima pašalinti iš organizmo atliekant hemodializę.

Simvastatinas

Buvo pranešta apie kelis simvastatino perdozavimo atvejus; didžiausia suvartota dozė buvo 3,6 g. Visų pacientų sveikatos būklė atsistatė be pasekmių. Specialaus gydymo perdozavus nėra. Reikia taikyti simptominį ir palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – lipidų koncentraciją kraujyje reguliuojančios medžiagos, HMG KoA reduktazės inhibitoriai ir lipidų koncentraciją kraujyje reguliuojančios medžiagos, ATC kodas – C10BA04

Veikimo mechanizmas

Fenofibratas

Fenofibratas yra fibro rūgšties darinys, kuris aktyvindamas peroksisomų proliferatoriaus aktyvintą alfa tipo receptorių (PPARα) reguliuoja lipidų kiekį žmogaus kraujyje.

Aktyvindamas PPARα, fenofibratas skatina lipoproteinų lipazės gamybą ir slopina apoproteino CIII gamybą. Be to, aktyvinant PPARα skatinama aktyvesnė apoproteinų AI ir AII sintezė.

Simvastatinas

Simvastatinas, kuris yra neaktyvus laktonas, kepenyse hidrolizuojamas į atitinkamą aktyvią beta-hidroksirūgšties formą. Ji stipriai slopina HMG-KoA reduktazę (3-hidroksi-3-metilgliutaril-kofermento A reduktazę). Šis fermentas katalizuoja HMG-KoA virtimą mevalonatu, cholesterolio biosintezės pradinį, greitį ribojantį etapą.

Cholib:

Cholib sudėtyje yra fenofibrato ir simvastatino, kurie veikia skirtingais tik ką aprašytais būdais.

Farmakodinaminis poveikis

Fenofibratas

Ištyrus fenofibrato poveikį lipoproteinų frakcijoms, nustatyta, kad sumažėja MTL ir LMTL cholesterolio kiekis. DTL cholesterolio kiekis dažniausiai padidėja. MTL ir LMTL trigliceridų kiekis sumažėja. Bendras poveikis pasireiškia mažo ir labai mažo tankio lipoproteinų kiekio sumažėjimu, palyginti su didelio tankio lipoproteinų kiekiu.

Be to, fenofibratas pasižymi urikozuriniu poveikiu, dėl kurio apytiksliai 25 % sumažėja šlapimo rūgšties kiekis.

Simvastatinas

Pastebėta, kad simvastatinas gali mažinti tiek normalią, tiek padidėjusią MTL cholesterolio koncentraciją. MTL cholesterolis yra sudarytas iš labai mažo tankio lipoproteinų (LMTL) ir daugiausia katabolizuojamas per didelio afiniteto MTL receptorių. MTL kiekį mažinantis simvastatino veikimas gali pasireikšti tiek mažinant LMTL cholesterolio koncentraciją, tiek indukuojant MTL receptorių, o tai mažina MTL cholesterolio gamybą ir skatina jo katabolizmą. Apolipoproteinų B kiekis gydant simvastatinu taip pat gerokai sumažėja. Be to, simvastatinas vidutiniškai didina DTL cholesterolio ir mažina TG kiekį plazmoje. Dėl šių pokyčių sumažėja bendro cholesterolio ir DTL cholesterolio kiekio bei MTL cholesterolio ir DTL cholesterolio kiekio santykis.

Cholib

Simvastatinas ir fenofibratas, veikdami kartu, papildo vienas kitą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Cholib

Vykdamas klinikinę programą buvo atlikti keturi pagrindiniai klinikiniai tyrimai. Iš viso 7 583 asmenims, sergantiems mišriąja dislipidemija, buvo paskirtas 6 savaičių įvadinis statino kursas. Iš jų į atsitiktines imtis buvo suskirstyti 2 474 tiriamieji ir jiems paskirtas 24 savaičių gydymas, 1 237 tiriamiesiems buvo skirta fenofibrato ir simvastatino terapija, o 1 230 – statino monoterapija; viskas vartojama vakare.

Vartotos statino dozės:

		0–12 savaitės		12–24 savaitės	
Tyrimas	6 savaičių įvadinis statino kursas	Statino monoterapija	Gydymas fenofibrato ir simvastatino deriniu	Statino monoterapija	Gydymas fenofibrato ir simvastatino deriniu
0501	20 mg simvastatino	40 mg simvastatino	20 mg simvastatino	40 mg simvastatino	40 mg simvastatino
0502	40 mg simvastatino	40 mg simvastatino	40 mg simvastatino	40 mg simvastatino	40 mg simvastatino
0503	10 mg atorvastatino	10 mg atorvastatino	20 mg simvastatino	20 mg atorvastatino	40 mg simvastatino
0504	40 mg pravastatino	40 mg pravastatino	20 mg simvastatino	40 mg pravastatino	40 mg simvastatino

Cholib 145/40

Atliekant tyrimą 0502 per 24 savaičių dvigubai aklo tyrimo laikotarpį buvo įvertinta ir su statino doze lyginama pastovi fenofibrato ir simvastatino derinio dozė. Pirminis veiksmingumo kriterijus buvo 145 mg fenofibrato ir 40 mg simvastatino derinio pranašumas prieš 40 mg simvastatino, siekiant per 12 savaičių sumažinti TG ir MTL cholesterolio ir padidinti DTL cholesterolio kiekį.

12-osios ir 24-osios savaitių rezultatai parodė, kad 145 mg fenofibrato ir 40 mg simvastatino derinys (F145/S40) siekiant sumažinti TG ir padidinti DTL cholesterolio kiekį buvo veiksmingesnis nei 40 mg simvastatino (S40).

Nustatyta, kad F145/S40 derinys veiksmingiau nei S40 sumažino MTL cholesterolio kiekį tik po 24 savaitių: po 12 savaitių F145/S40 sumažino MTL cholesterolio kiekį 1,2 % daugiau nei S40 (statistiškai nereikšminga vertė), o po 24 savaitių – 7,2 % daugiau nei S40 (statistiškai reikšminga vertė).

TG, MTL cholesterolio ir DTL cholesterolio kiekio pokytis procentais nuo pradinių verčių po 12 ir 24 savaitių Visa su intimi susijusi analizė				
Lipidų rodmuo (mmol/l)	Feno 145 +Simva 40 (N = 221)	Simva 40 (N = 219)	Gydymo palyginimas*	P vertė
Po 12 savaitių	% Pokytis Vidurkis (SD)			
TG	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
MTL cholesterolis	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
DTL cholesterolis	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
Po 24 savaitių	% Pokytis Vidurkis (SD)			
TG	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
MTL cholesterolis	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
DTL cholesterolis	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

*Gydymo palyginimas yra Feno 145 + Simva 40 ir Simva 40 LS (ang. *least squares*) vidurkių skirtumas ir atitinkamas 95 % PI

Dominančių biologinių rodmenų rezultatai po 24 savaitių nurodyti toliau esančioje lentelėje.

Buvo nustatytas statistiškai reikšmingas visų F145/S40 rodmenų, išskyrus padidėjusį ApoA1 kiekį, pranašumas.

TC, ne DTL cholesterolio, ApoAI, ApoB, ApoB / ApoAI ir fibrinogeno pokyčio procentais nuo pradžios iki 24 sav. ANCOVA (kovariacijų analizė) – visa su imtimi susijusi analizė					
Rodmuo	Gydymo grupė	N	Apskaičiuotas LS vidurkis (SD)*	Gydymo palyginimas*	P vertė
TC (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-4,95 (18,59) 1,69 (20,45)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
Ne DTL cholesterolis (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-7,62 (23,94) 2,52 (26,42)	-10,33 (-14,94; -5,72)	<0,001
Apo AI (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	5,79 (15,96) 4,02 (13,37)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084
Apo B (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-2,95 (21,88) 6,04 (26,29)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
Apo B/Apo AI	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
Fibrinogenas* (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

*Gydymo palyginimas yra Feno 145 + Simva 40 ir Simva 40 LS vidurkių skirtumas ir atitinkamas 95 % P.I.LS (mažiausiųjų kvadratų vidurkis, ang. *less square mean*) SD (standartinis nuokrypis, ang. *standard deviation*)

Cholib 145/20

Atliekant tyrimą 0501 per 24 savaitių dvigubai aklo tyrimo laikotarpį buvo įvertintos ir su 40 mg simvastatino dozėmis palygintos 2 skirtingo dydžio fenofibrato ir simvastatino derinio dozės. Pirminis veiksmingumo kriterijus buvo 145 mg fenofibrato ir 20 mg simvastatino derinio pranašumas (ang. *superiority*) prieš 40 mg simvastatino, siekiant per 12 savaitių sumažinti TG ir padidinti DTL cholesterolio lygį, ir nenusileidimą (ang. *non-inferiority*), siekiant sumažinti MTL cholesterolio kiekį.

Vidutinis kiekio pokytis procentais nuo pradinių verčių po 12 savaičių Visa su imtimi susijusi analizė				
Rodmuo	Feno 145 + Simva 20 (N = 493) Vidurkis (SD)	Simva 40 (N = 505) Vidurkis (SD)	Gydymo palyginimas*	P vertė
TG (mmol/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
MTL cholesterolis (mmol/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	Nėra
DTL cholesterolis (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
TC (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Ne DTL cholesterolis (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
Fibrinogenas (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

*Gydymo palyginimas: skirtumas tarp Feno 145 + Simva 20/40 ir Simva 40 LS vidurkių ir susijęs 95 % pasikliautinis intervalas

Po pirmųjų 12 gydymo savaičių nustatyta, kad 145 mg fenofibrato ir 20 mg simvastatino derinys, siekiant sumažinti TG ir padidinti DTL cholesterolio kiekį, buvo veiksmingesnis už 40 mg simvastatiną, bet neatitiko MTL cholesterolio nenusileidimo kriterijaus. Nustatyta, kad 145 mg fenofibrato ir 20 mg simvastatino derinys statistiškai veiksmingiau didino apoA1 kiekį bei mažino fibrinogeno koncentraciją, nei gydymas 40 mg simvastatino.

Paremiantis tyrimas

Lipidų tyrimas ACCORD (angl. „Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes“) buvo atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 5 518 pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir gydomų fenofibratu ir simvastatinu. Gydytas fenofibratu ir simvastatinu, palyginti su simvastatino monoterapija, neparodė jokių reikšmingų skirtumų pagal nemirtino miokardo infarkto, nemirtino insulto ir mirties dėl širdies bei kraujagyslių patologijos sudėtinės pirminės baigtis (rizikos santykis [RS] 0,92, 95 % PI: 0,79–1,08, $p = 0,32$; absoliutus rizikos sumažėjimas: 0,74 %). Iš anksto apibrėžtame dislipidemija sergančių pacientų pogrupyje, kuris apibūdinamas kaip pacientai, kurių DTL cholesterolio tercilė per pradinį vertinimą buvo mažiausia (≤ 34 mg/dl arba 0,88 mmol/l), o trigliceridų (TG) tercilė buvo didžiausia (≥ 204 mg/dl arba 2,3 mmol/l), gydymas fenofibratu ir simvastatinu sąlygojo 31 % santykinį sumažėjimą, palyginti su gydymu vien simvastatinu pagal sudėtinės pirminės baigtis (rizikos santykis [RS] 0,69, 95 % PI: 0,49–0,97, $p = 0,03$; absoliutus rizikos sumažėjimas: 4,95 %). Kita iš anksto apibrėžto pogrupio analizė parodė statistiškai reikšmingą gydymo pagal lytį sąveiką ($p = 0,01$), kuri rodo galimą gydymo deriniu naudą vyrams ($p = 0,037$), bet potencialiai didesnę pirminių baigčių riziką moterims, gydytoms preparatų deriniu ($p = 0,069$), palyginti su simvastatino monoterapija. To nebuvo nustatyta minėtame dislipidemija sergančių pacientų pogrupyje, bet nebuvo ir aiškių duomenų apie naudą dislipidemija sergančioms moterims, gydytoms fenofibratu ir simvastatinu. Taip pat negalima atmesti galimo kenksmingo poveikio šiame pogrupyje galimybės.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Cholib tyrimų su visais vaikų populiacijos, kuriai pasireiškė kombinuota dislipidemija, pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Fenofibro rūgšties, simvastatino ir simvastatino rūgšties geometrinių vidurkių santykiai ir 90 % PI vertės palyginus AUC, AUC(0 t) ir $C_{\max}$ klinikinės programos metu vartojant fiksuotos dozės derinio Cholib 145 mg/40 mg tabletes ir atskiras 145 mg fenofibrato bei 40 mg simvastatino tabletes buvo bioekvivalentiškumo intervale nuo 80 iki 125 %.

Absorbcija

Maksimali fenofibrato koncentracija plazmoje ($C_{\max}$) susidaro per 2–4 valandas išgėrus vaistinio preparato. Koncentracija plazmoje atliekant tęstinį gydymą visiems pacientams lieka stabili.

Fenofibratas netirpsta vandenyje, todėl turi būti vartojamas su maistu, kad būtų palengvinta absorbcija. Absorbcija vyksta lengviau vartojant mikronizuotą fenofibratą, kai 145 mg tablečių gamybai pritaikyta „NanoCrystal®“ technologija.

Kitaip nei ankstesnių farmacinių formų fenofibrato preparatų atveju, šiuo būdu pagaminto vaistinio preparato maksimali koncentracija plazmoje ir bendra ekspozicija nepriklauso nuo to, ar vartojamas maistas.

Buvo atliktas maisto poveikio tyrimas, kurio metu sveiki vyrai ir moterys valgydami (įskaitant ir labai riebią maistą) pavartojo šios formulės 145 mg fenofibrato tabletę. Rezultatai parodė, kad fenofibro rūgšties ekspozicijai (AUC ir $C_{\max}$) maistas nedaro įtakos. Todėl Cholib gali būti vartojamas neatsižvelgiant į maisto vartojimą.

Vienkartinės ir daugiartinės dozės kinetiniai tyrimai parodė, kad vaisto organizme nesikaupia.

Simvastatinas yra neaktyvus laktonas, kuris *in vivo* tuoj pat hidrolizuojamas iki atitinkamos beta hidroksirūgšties, labai aktyvaus HMG kofermento A reduktazės inhibitoriaus. Hidrolizės pagrindinė vieta – kepenys, žmogaus kraujo plazmoje hidrolizė vyksta labai lėtai.

Simvastatinas gerai absorbuojamas ir ekstensyviai metabolizuojamas pirmojo prasiskverbimo per kepenis metu. Medžiagos prasiskverbimas kepenyse priklauso nuo kepenų kraujotakos. Kepenys yra pagrindinė aktyviosios vaistinio preparato formos veikimo vieta. Išgėrus simvastatino, beta hidroksirūgštis į sisteminę kraujotaką patenka mažiau kaip 5 % dozės. Išgėrus simvastatino, maksimali aktyviųjų inhibitorių koncentracija kraujo plazmoje pasiekama po 1–2 valandų. Kartu valgomas maistas vaisto absorbcijai įtakos neturi.

Vienkartinės ir daugiartinės simvastatino dozės farmakokinetika parodė, kad vaistinis preparatas, vartojamas daugiartinėmis dozėmis, organizme nesikaupia.

Pasiskirstymas

Fenofibro rūgštis sudaro stiprią jungtį su plazmos albuminu (daugiau nei 99 %).

Su baltymais jungiasi daugiau kaip 95 % simvastatino ir jo aktyviojo metabolito.

Biotransformacija ir eliminacija

Išgertas fenofibratas greitai hidrolizuojamas esterazių ir susidaro aktyvus metabolitas – fenofibro rūgštis. Nepakitusio fenofibrato plazmoje neaptikta. Fenofibratas nėra CYP 3A4 substratas. Mikrosominis metabolizmas kepenyse nevyksta.

Daugiausia šis vaistas šalinamas su šlapimu. Beveik visas vaistas pašalinamas iš organizmo per 6 dienas. Daugiausia fenofibrato išskiriama kaip fenofibro rūgštis ir jos gliukuronido konjugatas. Senyvo amžiaus pacientų bendras tariamasis fenofibro rūgšties klirensas plazmoje nesikeičia.

Vienkartinės ir daugiartinės dozės kinetikos tyrimai parodė, kad vaisto organizme nesikaupia. Fenofibro rūgštis atliekant hemodializę iš organizmo nepašalinama.

Vidutinis pusinės eliminacijos iš plazmos laikas: fenofibro rūgšties pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 20 val.

Simvastatinas yra CYP 3A4 ir BCRP eflukso nešiklio substratas. Simvastatiną aktyviai perneša į hepatocitus OATP1B1. Žmogaus plazmoje svarbiausias simvastatino metabolitas yra beta hidroksirūgštis ir dar keturi aktyvieji metabolitai. Žmogui išgėrus radioaktyviojo simvastatino, per 96 valandas 13 % radioaktyviųjų medžiagų išsiskyrė su šlapimu, 60 % – su išmatomis. Išmatose aptinkama ir su tulžimi pašalinusių jo skilimo produktų, ir neįsisavinto vaistinio preparato. Beta hidroksirūgšties metabolito suleidus į veną, vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra 1,9 valandos. Vidutiniškai tik 0,3 % į veną suleistos dozės pašalinama su šlapimu inhibitorių pavidalu.

Kartotinio fenofibrato vartojimo poveikis vienos ar kelių simvastatino dozių farmakokinetinėms savybėms tirtas sveikiems asmenims atliekant 2 mažus tyrimus (n = 12) ir vėliau atliekant didesnį tyrimą (n = 85).

Atliekant vieną simvastatino rūgšties (SVA) AUC tyrimą, simvastatino pagrindinio aktyviojo metabolito sumažėjo 42 % (90 % PI 24 %-56 %), kai viena 40 mg simvastatino dozė buvo suvartota pakartotinai vartojant 160 mg fenofibrato. Atliekant kitą tyrimą (Bergman et al, 2004) pakartotinai kartu vartojant 80 mg simvastatino ir 160 mg fenofibrato, SVA AUC sumažėjo 36 % (90% PI 30 %-42 %). Atliekant didesnį tyrimą pastebėta, kad pakartotinai vakare kartu vartojant 40 mg simvastatino ir 145 mg fenofibrato SVA AUC sumažėjo 21 % (90 % PI 14 %-27 %). Tai nereikšmingai skyrėsi nuo SVA AUC sumažėjimo 29 %, kai vartojama buvo kas 12 valandų: 40 mg simvastatino vakare ir 145 mg fenofibrato ryte.

Ar fenofibratas turėjo įtakos kitiems aktyviesiems simvastatino metabolitams, netirta.

Nors tikslus sąveikos mechanizmas nežinomas, remiantis turimais klinikiniais duomenimis, kai MTL cholesterolio kiekis kontroliuojamas gydymo pradžioje, MTL cholesterolio mažinimo poveikis reikšmingai nesiskiria, palyginti su simvastatino monoterapija.

Kartotinėmis 40 arba 80 mg (didžiausia užregistruota dozė) dozėmis vartojamas simvastatinas nedaro įtakos plazmoje esančios fenofibro rūgšties kiekiui, esant pusiausvyrinei koncentracijai.

Ypatingos populiacijos

SLCO1B1 geno c.521T>C alelės nešiotų OATP1B1 aktyvumas yra mažesnis. Vidutinė pagrindinio aktyvaus metabolito simvastatino rūgšties poveikis (AUC) yra 120 % heterozigotinės (CT) C alelės nešiotams ir 221 % homozigotinės alelės (CC) nešiotams, palyginti su pacientais, kurių genotipas yra įprasciausias (TT). C alelę turi 18 % Europos gyventojų. Pacientams, kuriems pasireiškia SLCO1B1 polimorfizmas, kyla rizika dėl didesnės simvastatino poveikio, o tai gali sukelti didesnę rabdomiolizės riziką (žr. 4.4 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Su fiksuotų dozių derinio vaistiniu preparatu Cholib nebuvo atlikta jokių ikiklinikinių tyrimų.

Fenofibratas

Atlikus tyrimus dėl ūminio toksinio poveikio nepavyko gauti jokios svarbios informacijos apie specifinį fenofibrato toksinį poveikį.

Buvo atlikti trijų mėnesių trukmės ikiklinikiniai tyrimai su žiurkėmis, kurių metu tirtas fenofibro rūgšties, aktyviojo fenofibrato metabolito, toksinis poveikis skeleto raumenims (ypač tiems, kuriuose vyrauja I tipo, t. y. lėtojo oksidavimo raumeninės skaidulos). Pastebėta širdies degeneracija, anemija, kūno svorio kritimas. Šis skeleto sistemą veikiantis toksinis poveikis atitinka 50 ir daugiau kartų didesnę ekspoziciją nei žmogaus organizme, o kardiomiotoksinis poveikis atitinka 15 kartų didesnę ekspoziciją nei žmogaus organizme.

3 mėnesių trukmės tyrimų su šunimis metu pastebėtas nepageidaujamas poveikis virškinimo traktui, t. y. grįžtamosios opos ir erozija. Ši ekspozicija apytiksliai atitinka 7 kartus didesnę klinikinę AUC.

Fenofibrato mutageniškumo tyrimų rezultatai buvo neigiami.

Atliekant kancerogeninius tyrimus su žiurkėmis ir pelėmis, nustatyta kepenų naviko atvejų, kuriuos galima paaiškinti peroksisomų proliferacija. Šie pokyčiai būdingi tik graužikams, ištyrus kitų rūšių gyvūnus atitinkamomis dozėmis šių pokyčių nenustatyta. Tai neturi jokios įtakos preparatu gydant žmones.

Atlikus tyrimus su pelėmis, žiurkėmis ir triušiais, teratogeninio poveikio nenustatyta. Skiriant patelėms toksiškas preparato dozes embrionui nustatytas toksinis poveikis. Skiriant dideles preparato dozes pailgėjo gyvūnų gestacijos laikotarpis ir pasireiškė sunkumų vaikuojantis.

Atliekant ikiklinikinius fenofibrato tyrimus toksinio poveikio vaisingumui nenustatyta. Tačiau tiriant daugkartinių dozių toksiškumą jauniems šunims pastebėta hipospermija, vakuolizacija sėklidėse ir sulėtėjęs kiaušidžių vystymasis.

Simvastatinas

Įprastinių ikiklinikinių farmakodinaminio poveikio, toksinio kartotinių dozių poveikio, genotoksinio bei kancerogeninio poveikio tyrimų su gyvūnais duomenimis, atsižvelgiant į farmakologinį poveikį, vaistinis preparatas kitokios, negu galima tikėtis, rizikos žmogui nekelia. Didžiausia žiurkių ir triušių toleruojama simvastatino dozė nesukelia vaisiaus raidos defektų, toksinio poveikio vaisingumui, dauginimosi funkcijai ir jaunikių vystymuisi.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys:

Butilhidroksianizolas (E320)
Laktozė monohidratas
Natrio laurilsulfatas
Pregelifikuotas krakmolos (kukurūzų)
Dokuzato natrio druska
Sacharozė
Citrinų rūgštis monohidratas (E330)
Hipromeliozė (E464)
Krospovidonas (E1202)
Magnio stearatas (E572)
Silicifikuota mikrokristalinė celiuliozė (sudaryta iš mikrokristalinės celiuliozės ir koloidinio bevandenio silicio dioksido)
Askorbo rūgštis (E300).

Tabletės plėvelė:

Iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis (E1203)
Titano dioksidas (E171)
Talkas (E553b)
Lecitinas (iš sojos pupelių (E322))
Ksantano lipai (E415)
Raudonasis geležies oksidas (E 172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio / aliuminio lizdinės plokštelės
Pakuotės dydis: 10, 30 arba 90 plėvelė dengtų tablečių.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Viatis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart

Dublin 15
Dublin
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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

9. REGISTRAVIMO / REGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2013 m. rugpjūčio 26 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2018 m. gegužė 16d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos. Vėliau registruotojas periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teiks remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Cholib 145 mg/20 mg plėvele dengtos tabletės
Fenofibratas/Simvastatinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 145 mg fenofibrato ir 20 mg simvastatino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra: laktozės, sacharozės, lecitino (iš sojos pupelių (E322)), saulėlydžio geltonojo FCF (E110).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių
30 plėvele dengtų tablečių
90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/13/866/001 10 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/866/002 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/866/005 90 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Cholib 145 mg/20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

<PC: {numeris} [preparato kodas]
SN: {numeris} [nuoseklusis numeris]
NN: {numeris} [nacionalinis kompensacijos rūšies kodas arba kitas nacionalinis vaistinio preparato identifikacinis numeris]>

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cholib 145 mg/20 mg tabletės
Fenofibratas/Simvastatinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viartis

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Cholib 145 mg/40 mg plėvele dengtos tabletės
Fenofibratas/Simvastatinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 145 mg fenofibrato ir 40 mg simvastatino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra: laktozės, sacharozės, lecitino (iš sojos pupelių (E322)).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių
30 plėvele dengtų tablečių
90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/13/866/003 10 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/866/004 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/866/006 90 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Cholib 145 mg/40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

<PC: {numeris} [preparato kodas]
SN: {numeris} [nuoseklusis numeris]
NN: {numeris} [nacionalinis kompensacijos rūšies kodas arba kitas nacionalinis vaistinio preparato identifikacinis numeris]>

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cholib 145 mg/40 mg tabletės
Fenofibratas/Simvastatinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viartis

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Cholib 145 mg/20 mg plėvele dengtos tabletės

fenofibratas ir simvastatinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Cholib ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Cholib
3. Kaip vartoti Cholib
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Cholib
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Cholib ir kam jis vartojamas

Cholib sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos: fenofibratas (priklausantis fibratų grupei) ir simvastatinas (priklausantis statinų grupei). Abi šios medžiagos mažina kraujyje bendrojo cholesterolio, „blogojo“ cholesterolio (MTL cholesterolio) ir riebalinių medžiagų, trigliceridų, kiekį. Be to, jas vartojant padidėja „gerojo“ cholesterolio (DTL cholesterolio) kiekis.

Ką reikia žinoti apie cholesterolį ir trigliceridus?

Cholesterolis yra viena iš kelių Jūsų kraujyje esančių riebalų rūšių. Bendrąjį cholesterolį sudaro daugiausia MTL ir DTL cholesterolis.

MTL cholesterolis dažnai vadinamas „bloguoju“ cholesteroliu, kadangi jis gali kauptis ant arterijų sienelių ir suformuoti plokšteles. Bėgant laikui šios plokštelės gali užkimšti Jūsų arterijas.

DTL cholesterolis dažnai vadinamas „geruoju“ cholesteroliu, kadangi jis neleidžia „blogajam“ cholesteroliui kauptis arterijose ir apsaugo žmogų nuo širdies ligos.

Trigliceridai yra dar viena Jūsų kraujyje esančių riebalų rūšis. Dėl trigliceridų gali padidėti širdies veiklos sutrikimų rizika.

Iš pradžių daugelis nejaučia jokių su cholesteroliu ar trigliceridais susijusių sutrikimų požymių. Jūsų gydytojas gali ištirti kraujyje esančius lipidus atlikdamas paprastą kraujo tyrimą. Kad galėtumėte sekti lipidų kiekį kraujyje, reguliariai lankytės pas savo gydytoją.

Cholib skirtas vartoti suaugusiems, esantiems didelės širdies ir kraujagyslių ligų, pvz., širdies smūgio ir insulto, rizikos grupėje, kurių 2 rūšių riebalinių medžiagų (trigliceridų ir DTL cholesterolio) kiekis kraujyje padidėjęs. Vaisto skiriama siekiant sumažinti trigliceridų ir padidinti „gerojo“ cholesterolio (DTL cholesterolio) kiekį kraujyje, kai „blogojo“ cholesterolio (MTL cholesterolio) kiekis jau mažinamas 20 mg simvastatino doze.

Vartodami Cholib turite toliau laikytis neriebaus maisto dietos ar taikyti kitas priemones (pvz., sportuoti, mesti svorį).

2. Kas žinotina prieš vartojant Cholib

Cholib vartoti negalima:

- jeigu yra alergija fenofibratui arba simvastatinui arba bet kuriai pagalbinei Cholib medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija žemės riešutams, žemės riešutų aliejui, sojos lecitinui ar kitoms susijusioms medžiagoms;
- jeigu vartojant kitų vaistų pasireiškė alerginė reakcija ar atsirado odos pažeidimų nuo saulės šviesos ar UV spindulių (jei šių vaistų sudėtyje buvo kitų fibratų arba tai buvo vaistas nuo uždegimo, vadinamas ketoprofenu);
- jeigu pasireiškia kepenų ar tulžies pūslės sutrikimų;
- jeigu sergate pankreatitu (pilvo skausmus sukeliančiu kasos uždegimu), išsivysčiusiu ne dėl pernelyg didelio riebalų kiekio kraujyje;
- jeigu pasireiškia vidutinio sunkumo ar sunkių inkstų sutrikimų;
- jeigu anksčiau vartojant riebalų kiekį kraujyje mažinančių medžiagų, pvz., šio vaisto sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų ar kitų statinų (pvz., atorvastatino, pravastatino ar rozuvastatino) arba fibratų (pvz., bezafibrato ar gemfibrozilo) buvo pasireiškę raumenų veiklos sutrikimų;
- jeigu vartojate šių vaistų:
 - o danazolo (sintetinio hormono, vartojamo endometriozei gydyti);
 - o ciklosporino (vartojamo po organų transplantacijos);
 - o itraconazolo, ketokonazolo, flukonazolo arba pozakonazolo (vaistų, vartojamų grybelinėms infekcijoms gydyti);
 - o ŽIV proteazių inhibitorių, pvz., indinaviro, nelfinaviro, ritonaviro ir sakvinaviro (vaistų, vartojamų ŽIV infekcijų ir AIDS atveju);
 - o kobicistato (vaisto, vartojamo ŽIV infekcijos atveju);
 - o glekapreviro arba pibrentasviro (vartojamų hepatito C virusinei infekcijai gydyti);
 - o eritromicino, klaritromicino ar telitromicino (vaistų, vartojamų bakterinėms infekcinėms ligoms gydyti);
 - o nefazodono (vartojamo depersijai gydyti);
- jeigu jau esate ir toliau būsite gydomi:
 - o fibratu (pvz., gemfibroziliu);
 - o statinu (vaistu, mažinančiu riebalų kiekį kraujyje, pvz., simvastatinu, atorvastatinu);
- jeigu esate jaunesni nei 18 metų amžiaus;
- jeigu esate nėščia arba maitinate krūtimi.

Esant bet kuriai iš nurodytų sąlygų Cholib vartoti negalima. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės:

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Cholib, jeigu:

- skydliaukės veikla yra per silpna (sergate hipotiroze);
- Jums planuojama atlikti chirurginę operaciją. Tokiu atveju gali reikėti trumpam nustoti vartoti Cholib;
- piktnaudžiaujate alkoholiu (suvartojate daugiau nei 21 vienetus (210 ml) gryno alkoholio per savaitę);
- skundžiatės krūtinės skausmais ar dusuliu. Tai gali reikšti, kad plaučių kraujotakos sistemoje susidarė krešulys (plaučių embolija);
- sergate sunkia plaučių liga;

- sergate inkstų liga;
- Jums ar artimam giminaičiui yra paveldimų raumenų sutrikimų;
- vartojate, per paskutines 7 dienas vartojo arba jums buvo duodama vaisto, vadinamo fuzido rūgštimi (vartojama bakterinėms infekcijoms gydyti);
- vartojate hepatitui C gydyti skirtus antivirusinius vaistinius preparatus, pavyzdžiui, elbasvirą arba grazoprevirą (vartojamus hepatito C virusinei infekcijai gydyti);
- jeigu sergate arba sirgote miastenija (liga, sukeliančia bendrą raumenų silpnumą, įskaitant kai kuriais atvejais, kvėpuojant naudojamus raumenis) arba akių miasteniją (liga, sukeliančia akių raumenų silpnumą), nes statinai kartais gali sukelti miasteniją arba pasunkinti ligą (žr. 4 skyrių).

Esant bet kuriai iš nurodytų sąlygų, prieš pradėdami vartoti Cholib, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Taip pat pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu jaučiate nuolatinį raumenų silpnumą. Šiam sutrikimui diagnozuoti ir gydyti gali prireikti papildomų tyrimų ir vaistų.

Prieš skirdamas gydymą Cholib gydytojas turi atlikti kraujo tyrimą. Jis skirtas kepenų veiklai patikrinti.

Be to, gydytojas gali nuspręsti skirti kraujo tyrimų, skirtų Jūsų kepenų veiklai įvertinti pradėjus vartoti Cholib.

Jei sergate diabetu ar esate cukrinio diabeto rizikos grupėje, vartojant vaistą gydytojas atidžiai jus stebės. Diabeto rizika atsiranda, jei kraujyje yra didelis cukraus ar riebalų kiekis, turite viršsvorio ir Jūsų aukštas kraujospūdis.

Prieš skirdamas gydymą Cholib gydytojas gali nuspręsti atlikti tyrimus, kad patikrintų Jūsų raumenų veiklą.

Vaikams ir paaugliams

Cholib negalima vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems nei 18 metų amžiaus).

Kiti vaistai ir Cholib:

Jeigu vartojate ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, ypač svarbu apie tai pasakyti gydytojui arba vaistininkui. Tai taikoma ir be recepto įsigyjamiems vaistams, įskaitant augalinius vaistus.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate arba neseniai vartojo kurio nors iš šių vaistų:

- danazolo (sintetinio hormono, vartojamo endometriozei gydyti);
- ciklosporino (vartojamo po organų transplantacijos);
- itrakonazolo, ketokonazolo, flukonazolo arba pozakonazolo (vaistų, vartojamų grybelinėms infekcijoms gydyti);
- ŽIV proteazių inhibitorių, pvz., indinaviro, nelfinaviro, ritonaviro ir sakvinaviro (vaistų, vartojamų ŽIV infekcijų ir AIDS atveju);
- kobicistato (vaisto, vartojamo ŽIV infekcijos atveju);
- glekapreviro arba pibrentasviro (vartojamų hepatito C virusinei infekcijai gydyti);
- eritromicino, klaritromicino ar telitromicino (vaistų, vartojamų bakterinėms infekcinėms ligoms gydyti)
- nefazodono (vartojamo depersijai gydyti);
- fibratų (pvz., fenofibrato, gemfibrozilio);
- statinų (pvz., simvastatino, atorvastatino).

Esant bet kuriai iš nurodytų sąlygų vartoti Cholib negalima. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Būtinai pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jei vartojate bet kurio iš toliau nurodytų vaistų (vartojant juos kartu su Cholib gali padidėti raumenų sutrikimų rizika):

- didelės, bent 1 gramo per parą, niacino (nikotino rūgšties) dozės arba taikant gydymą vaistais, kurių sudėtyje yra niacino (vartojamo riebalų kiekiui kraujyje mažinti)
- kolchicino (vartojamą podagrai gydyti).

Kai vartojate šį vaistą, nevartokite fuzido rūgšties (vartojamos bakterinėms infekcijoms gydyti).

Taip pat pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate ar neseniai vartojote toliau nurodytų vaistų arba dėl to nesate tikri:

- antikoagulantų, pvz., varfarino, fluindiono, fenprokumono ar acenokumarolio (vartojamų kraujo krešėjimui mažinti);
- pioglitazono (specialus vaistinis preparatas diabetui gydyti);
- rifampicino (vartojamo tuberkuliozei gydyti);
- elbasviro arba grazopreviro (vartojamų hepatito C virusinei infekcijai gydyti).

Esant bet kuriai iš nurodytų sąlygų kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, prieš pradėdami vartoti Cholib. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Cholib vartojimas su maistu ir gėrimais

Greipfrutų sultyse yra viena ar daugiau medžiagų, kurios keičia organizmo reakciją į Cholib. Vartojant Cholib greipfrutų sulčių gerti negalima, nes jos gali padidinti raumenų sutrikimų riziką.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Nevartokite Cholib, jeigu esate nėščia, planuojate pastoti arba manote, kad galbūt esate nėščia. Jei pastojote vartodama Cholib, nedelsdama nutraukite jo vartojimą ir kreipkitės į gydytoją.
- Nevartokite Cholib žindymo laikotarpiu arba jei planuojate žindyti kūdikį, nes nežinoma, ar vaisto patenka į motinos pieną.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas:

Cholib neturėtų veikti gebėjimo vairuoti ir valdyti įrankius ar mechanizmus. Tačiau reikia turėti omenyje, kad pavartojus Cholib retais atvejais gali imti svaigti galva.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Cholib medžiagas

Cholib sudėtyje yra tam tikrų tipų cukraus, t. y. laktozės ir sacharozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą. Cholib sudėtyje yra sojos lecitino. Nevartokite Cholib, jei esate alergiški žemės riešutams, sojai ar žemės riešutų aliejui.

Cholib sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF (E110), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

3. Kaip vartoti Cholib

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydytojas paskirs reikiamą dozę atsižvelgdamas į Jūsų būklę, esamą gydymą ir individualios rizikos būseną.

Įprasta dozė yra viena tabletė per parą.
Cholib galima vartoti su maistu ar be jo.
Tabletę nurykite užgerdami stikline vandens.
Tablečių negalima laužyti ar kramtyti.

Vartodami Cholib turite toliau laikytis neriebaus maisto dietos ar taikyti kitas priemones (pvz., mankštintis, mesti svorį).

Ką daryti pavartojus per didelę Cholib dozę?

Jei pavartojote per didelę Cholib dozę arba jei vaisto pavartojo kitas asmuo, pasakykite apie tai gydytojui ar vaistininkui arba kreipkitės į artimiausią gydymo įstaigą.

Pamiršus pavartoti Cholib

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę. Kitą tabletę reikia išgerti įprastu metu kitą dieną. Jei nerimaujate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

- Nepaaiškinamas raumenų skausmas, jautrumas ar silpnumas gali būti raumenų irimo požymiai. Jeigu pasireiškė kuris nors iš toliau nurodytų simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Retais atvejais raumenų problemos gali būti ypač rimtos, įskaitant sunkų raumenų irimą, sukeliantį inkstų pažeidimų, o labai retais atvejais – mirtį. Vartojant Cholib, kuriame yra fibrato ir statino, raumenų irimo rizika yra didesnė, nei vartojant šias medžiagas atskirai. Moterims ir pacientams, kurie yra 65 metų amžiaus ar vyresni, ši rizika yra didesnė.

Kai kuriems pacientams, vartojusiems fenofibratą ar simvastatiną (veikliąsias Cholib medžiagas), pasireiškė toliau nurodytas šalutinis poveikis:

- padidėjusio jautrumo (alerginės) reakcijos, įskaitant: veido, liežuvio ir gerklės patinimą, dėl kurio gali būti sunku kvėpuoti (angioneurozinę edemą) (retos);
- sunkią alerginę reakciją, dėl kurios būna sunku kvėpuoti ar pasireiškia svaigulys (anafilaksiją) (labai retos)
- padidėjusio jautrumo reakcija į jautrumas Cholib, kuri gali pasireikšti šiais simptomais: sąnarių skausmu ar uždegimu, kraujagyslių uždegimu, neįprastomis kraujosrūvomis, odos išbėrimu ir patinimu, dilgėline, odos jautrumu saulei, karščiavimu, veido ir kaklo paraudimu, oro trūkumu kvėpuojant ir prasta savijauta, į vilkligę panašia liga (įskaitant bėrimą, sąnarių funkcijos sutrikimus ir baltųjų kraujo kūnelių sutrikimus);
- raumenų mėšlungis arba skausmas, jautrumas ar silpnumas, raumens plyšimas; tai gali būti raumenų uždegimo ar irimo požymiai, galintys sukelti inkstų pažeidimą ar net mirtį;
- pilvo skausmas; tai gali būti kasos uždegimo (pankreatito) požymis;
- skausmas krūtinėje ir juntamas oro trūkumas; tai gali reikšti, kad plaučių kraujotakos sistemoje susidarė krešulys (plaučių embolija);
- kojų skausmas, paraudimas ar tinimas; tai gali reikšti, kad kojų kraujotakos sistemoje susidarė krešulys (giliųjų venų trombozė);
- pageltusi oda ar akių baltymai (gelta) arba padidėjęs kepenų fermentų kiekis; tai gali būti kepenų uždegimo (hepatito ir kepenų funkcijos nepakankamumo) požymis;
- padidėjęs odos jautrumas saulės šviesai, saulės lempoms ir soliariumams;
- išbėrimas, kuris gali atsirasti odoje arba kaip burnos gleivinės išopėjimas (lichenoidinis vaistų sukeltas išbėrimas).

Jei pasireiškė kuris nors iš išvardytų sunkių šalutinio poveikio reiškinių, nustokite vartoti Cholib ir nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės į artimiausios gydymo įstaigos skubios pagalbos skyrių – Jums gali prireikti skubios medicininės pagalbos.

Kai kuriems pacientams, vartojusiems Cholib, fenofibratą ar simvastatiną, pasireiškė toliau nurodytas šalutinis poveikis.

Labai dažnas šalutinis poveikis (pasireiškiantis daugiau nei 1 pacientui iš 10):

- padidėjęs kreatinino (pro inkstus išskiriamos medžiagos) kiekis kraujyje;
- padidėjęs homocisteino kiekis kraujyje (per didelis šios aminorūgšties kiekis kraujyje susijęs su didesne vainikinių širdies arterijų ligos, insulto ir periferinių kraujagyslių ligos rizika, bet priežastinis ryšys nėra patvirtintas).

Dažnas šalutinis poveikis (pasireiškiantis ne daugiau nei 1 pacientui iš 10):

- padidėjęs trombocitų kiekis kraujyje;
- padidėję kepenų veiklą rodančių kraujo (transaminazių) tyrimų rodmenys;
- virškinimo sutrikimai (pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas ir pilvo pūtimas);
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

Nedažnas šalutinis poveikis (pasireiškiantis ne daugiau nei 1 pacientui iš 100):

- raumenų sutrikimai;
- tulžies akmenys;
- odos bėrimas, niežulys, raudonos dėmės;
- galvos skausmas;
- lytinės funkcijos sutrikimai.

Retas šalutinis poveikis (pasireiškiantis daugiau nei 1 pacientui iš 1 000):

- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis (anemija);
- rankų ir kojų tirpimas ar silpnumas;
- sumišimas;
- svaigimas;
- išsekimas (astenija);
- padidėjęs šlapalo (inkstų išskiriamos medžiagos) kiekis kraujyje (nustatomas tyrimais);
- padidėjęs gama gliutamilttransferazės (kepenyse gaminamos medžiagos) kiekis kraujyje (nustatomas tyrimais);
- padidėjęs šarminės fosfatazės (tulžies takų funkciją rodančios medžiagos) kiekis kraujyje (nustatomas tyrimais);
- padidėjęs kreatinfosfokinazės (raumenyse gaminamos medžiagos) kiekis kraujyje (nustatomas tyrimais);
- sumažėjęs hemoglobino (pernešančio deguonį kraujyje) ir baltųjų kraujo kūnelių kiekis (nustatomas tyrimais);
- miego sutrikimai;
- atminties sutrikimas ar netekimas;
- plaukų slinkimas;
- vidurių užkietėjimas;
- dispepsija;
- neryškus matymas; sutrikęs regėjimas.

Labai retas (kuris gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 žmonių):

- ginekomastija (krūtų padidėjimas vyrams).

Toliau nurodyto pasireiškusio šalutinio poveikio dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis (dažnis nežinomas):

- sunkus alerginis odos išbėrimas su pūslelėmis;
- su tulžies akmenimis susijusios komplikacijos, pvz., kolika dėl tulžies latakuose susidariusių akmenų, tulžies latakų ar tulžies pūslės uždegimas;
- cukrinis diabetas;
- erekcijos sutrikimas;
- depresija;
- miego sutrikimas, įskaitant košmarus;
- tam tikra plaučių liga, sukelianti kvėpavimo sutrikimų (intersticinė plaučių liga);
- nuolatinis raumenų silpnumas;
- padidėjęs gliukozilinto hemoglobino ir gliukozės kiekis kraujyje (gliukozės kiekio kontrolės sergant cukriniu diabetu žymenys) (nustatoma tyrimais);
- sunkioji miastenija (liga, sukelianti bendrą raumenų, įskaitant kai kuriais atvejais, kvėpuojant naudojamus raumenis, silpnumą); akių miastenija (akių raumenų silpnumą sukelianti liga).
Pasitarkite su gydytoju, jei jaučiate rankų ar kojų silpnumą, kuris pasunkėja aktyviau pajudėjus, jei dvejinasi akyse arba užkrenta akių vokai, sunku ryti arba pasireiškia dusulys.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Cholib

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Cholib sudėtis

Veikliosios medžiagos yra fenofibratas ir simvastatinas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 145 mg fenofibrato ir 20 mg simvastatino.

Vienoje šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Pagalbinės medžiagos yra:

Tabletės branduolys:

Butilhidroksianizolas (E320), laktozė monohidratas, natrio laurilsulfatas, pregelifikuotas krakmolos, (kukurūzų), dokuzato natrio druska, sacharozė, citrinų rūgštis monohidratas (E330), hipromeliozė (E464), krospovidonas (E1202), magnio stearatas (E572), silicifikuota mikrokristalinė celiuliozė

(sudaryta iš mikrokristalinės celiuliozės ir koloidinio bevandenio silicio dioksido), askorbo rūgštis (E300).

Plėvelė:

Iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis (E1203), titano dioksidas (E171), talkas (E553b), lecitinas (iš sojos pupelių (E322)), ksantano lipai (E415), raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172), saulėlydžio geltonasis FCF (E110).

Cholib išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ovali, abipus išgaubta, rusvos spalvos plėvelė dengta tabletė nuožulniais kraštais su užrašu „145/20“ vienoje pusėje, maždaug 19,3 x 9,3 mm dydžio ir 734 mg svorio.

Tabletės tiekiamos kartotinėje dėžutėje su lizdinėmis plokštelėmis, kuriose yra po 10, 30 arba 90 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

Viatri Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Airija.

Gamintojas:

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Viatri
Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 4455 400

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: + 43 1 416 2418

Česká republika

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

Italia

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

Polska

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

Danmark

Viatri ApS
Tlf. +45 28 11 69 32

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Portugal

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

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Latvija

Viatri SIA
Tel: + 371 67 605 580

România

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

Eesti

Viatri OÜ Tel: + 372 6363052

Lietuva

Viatri UAB
Tel: +370 52 051 288

Slovenija

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

Ελλάδα

Luxembourg/Luxemburg

Slovenská republika

Viatis Hellas Ltd
Τηλ.: +30 2100 100 002

Viatis
Tel/Tél: + 32 2 658 6100

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

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

Magyarország
Viatis Healthcare Kft
Tel: +36 1 465 2100

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

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

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

Sverige
Viatis AB
Tel: +46 8 630 19 00

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Ltd
Tel: +353 18711600

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Cholib 145 mg/40 mg plėvele dengtos tabletės fenofibratas ir simvastatinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Cholib ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Cholib
3. Kaip vartoti Cholib
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Cholib
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Cholib ir kam jis vartojamas

Cholib sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos: fenofibratas (priklausantis fibratų grupei) ir simvastatinas (priklausantis statinų grupei). Abi šios medžiagos mažina kraujyje bendrojo cholesterolio, „blogojo“ cholesterolio (MTL cholesterolio) ir riebalinių medžiagų, trigliceridų, kiekį. Be to, jas vartojant padidėja „gerojo“ cholesterolio (DTL cholesterolio) kiekis.

Ką reikia žinoti apie cholesterolį ir trigliceridus?

Cholesterolis yra viena iš kelių Jūsų kraujyje esančių riebalų rūšių. Bendrąjį cholesterolį sudaro daugiausia MTL ir DTL cholesterolis.

MTL cholesterolis dažnai vadinamas „bloguoju“ cholesteroliu, kadangi jis gali kauptis ant arterijų sienelių ir suformuoti plokšteles. Bėgant laikui šios plokštelės gali užkimšti Jūsų arterijas.

DTL cholesterolis dažnai vadinamas „geruoju“ cholesteroliu, kadangi jis neleidžia „blogajam“ cholesteroliui kauptis arterijose ir apsaugo žmogų nuo širdies ligos.

Trigliceridai yra dar viena Jūsų kraujyje esančių riebalų rūšių. Dėl trigliceridų gali padidėti širdies veiklos sutrikimų rizika.

Iš pradžių daugelis nejaučia jokių su cholesteroliu ar trigliceridais susijusių sutrikimų požymių. Jūsų gydytojas gali ištirti kraujyje esančius lipidus atlikdamas paprastą kraujo tyrimą. Kad galėtumėte sekti lipidų kiekį kraujyje, reguliariai lankytės pas savo gydytoją.

Cholib skirtas vartoti suaugusiems, esantiems didelės širdies ir kraujagyslių ligų, pvz., širdies smūgio ir insulto, rizikos grupėje, kurių 2 rūšių riebalinių medžiagų (trigliceridų ir DTL cholesterolio) kiekis kraujyje padidėjęs. Vaisto skiriama siekiant sumažinti trigliceridų ir padidinti „gerojo“ cholesterolio (DTL cholesterolio) kiekį kraujyje, kai „blogojo“ cholesterolio (MTL cholesterolio) kiekis jau mažinamas 40 mg simvastatino doze.

Vartodami Cholib turite toliau laikytis neriebaus maisto dietos ar taikyti kitas priemones (pvz., sportuoti, mesti svorį).

2. Kas žinotina prieš vartojant Cholib

Cholib vartoti negalima:

- jeigu yra alergija fenofibratui arba simvastatinui arba bet kuriai pagalbinei Cholib medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija žemės riešutams, žemės riešutų aliejui, sojos lecitinui ar kitoms susijusioms medžiagoms;
- jeigu vartojant kitų vaistų pasireiškė alerginė reakcija ar atsirado odos pažeidimų nuo saulės šviesos ar UV spindulių (jei šių vaistų sudėtyje buvo kitų fibratų arba tai buvo vaistas nuo uždegimo, vadinamas ketoprofenu);
- jei pasireiškia kepenų ar tulžies pūslės sutrikimų;
- jei sergate pankreatitu (pilvo skausmus sukeliančiu kasos uždegimu), išsivysčiusiu ne dėl *pernelyg didelio riebalų kiekio kraujyje*;
- jeigu pasireiškia vidutinio sunkumo ar sunkių inkstų sutrikimų;
- jeigu anksčiau vartojant riebalų kiekį kraujyje mažinančių medžiagų, pvz., šio vaisto sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų ar kitų statinų (pvz., atorvastatino, pravastatino ar rozuvastatino) arba fibratų (pvz., bezafibrato ar gemfibrozilo) buvo pasireiškę raumenų veiklos sutrikimų;
- jeigu vartojate šių vaistų:
 - o danazolo (sintetinio hormono, vartojamo endometriozei gydyti);
 - o ciklosporino (vartojamo po organų transplantacijos);
 - o itraconazolo, ketokonazolo, flukonazolo arba pozakonazolo (vaistų, vartojamų grybelinėms infekcijoms gydyti);
 - o ŽIV proteazių inhibitorių, pvz., indinaviro, nelfinaviro, ritonaviro ir sakvinaviro (vaistų, vartojamų ŽIV infekcijų ir AIDS atveju);
 - o kobicistato (vaisto, vartojamo ŽIV infekcijos atveju);
 - o eritromicino, klaritromicino ar telitromicino (vaistų, vartojamų bakterinėms infekcinėms ligoms gydyti);
 - o nefazodono (vartojamo depersijai gydyti);
 - o amjodarono (vartojamo esant nereguliariam širdies ritmui) arba verapamilio (vartojamo esant aukštam kraujospūdžiui, krūtinės skausmams, susijusiems su širdies liga ar kitais širdies sutrikimais);
 - o hepatito C antivirusinių vaistų, pavyzdžiui, elbasviro, grazopreviro, glekapreviro arba pibrentasviro (vartojamų hepatito C virusinei infekcijai gydyti).
- jeigu jau esate ir toliau būsite gydomi:
 - o fibratu (pvz., gemfibroziliu);
 - o statinu (vaistu, mažinančiu riebalų kiekį kraujyje, pvz., simvastatinu, atorvastatinu);
- jeigu esate jaunesni nei 18 metų amžiaus;
- jeigu esate nėščia arba maitinate krūtimi.

Esant bet kuriai iš anksčiau nurodytų sąlygų vartoti Cholib negalima. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės:

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Cholib, jeigu:

- skydliaukės veikla yra per silpna (sergate hipotiroze);
- Jums planuojama atlikti chirurginę operaciją. Tokiu atveju gali reikėti trumpam nustoti vartoti Cholib;
- piktnaudžiaujate alkoholiu (suvartojate daugiau nei 21 vienetus (210 ml) gryno alkoholio per savaitę);

- skundžiatės krūtinės skausmais ar dusuliu. Tai gali reikšti, kad plaučių kraujotakos sistemoje susidarė krešulys (plaučių embolija);
- sergate sunkia plaučių liga;
- sergate inkstų liga;
- Jums ar artimam giminaičiui yra paveldimų raumenų sutrikimų;
- vartojate, per paskutines 7 dienas vartojo arba jums buvo duodama vaisto, vadinamo fuzido rūgštimi (vartojama bakterinėms infekcijoms gydyti);
- vartojate hepatito C antivirusinių vaistų, pavyzdžiui, elbasviro arba grazopreviro (vartojamo hepatito C virusinei infekcijai gydyti);
- jeigu sergate arba sirgote miastenija (liga, sukeliančia bendrą raumenų silpnumą, įskaitant kai kuriais atvejais, kvėpuojant naudojamus raumenis) arba akių miasteniją (liga, sukeliančia akių raumenų silpnumą), nes statinai kartais gali sukelti miasteniją arba pasunkinti ligą (žr. 4 skyrių).

Esant bet kuriai iš nurodytų sąlygų, prieš pradėdami vartoti Cholib, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Taip pat pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu jaučiate nuolatinį raumenų silpnumą. Šiam sutrikimui diagnozuoti ir gydyti gali prireikti papildomų tyrimų ir vaistų.

Prieš skirdamas gydymą Cholib gydytojas turi atlikti kraujo tyrimą. Jis skirtas kepenų veiklai patikrinti.

Be to, gydytojas gali nuspręsti skirti kraujo tyrimų, skirtų Jūsų kepenų veiklai įvertinti pradėjus vartoti Cholib.

Jei sergate diabetu ar esate cukrinio diabeto rizikos grupėje, vartojant vaistą gydytojas atidžiai jus stebės. Diabeto rizika atsiranda, jei kraujyje yra didelis cukraus ar riebalų kiekis, turite viršsvorio ir Jūsų aukštas kraujospūdis.

Prieš skirdamas gydymą Cholib gydytojas gali nuspręsti atlikti tyrimus, kad patikrintų Jūsų raumenų veiklą.

Vaikams ir paaugliams

Cholib negalima vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems nei 18 metų amžiaus).

Kiti vaistai ir Cholib:

Jeigu vartojate ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, ypač svarbu apie tai pasakyti gydytojui arba vaistininkui. Tai taikoma ir be recepto įsigyjamiems vaistams, įskaitant augalinius vaistus.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate arba neseniai vartojo kurio nors iš šių vaistų:

- danazolo (sintetinio hormono, vartojamo endometriozei gydyti);
- ciklosporino (vartojamo po organų transplantacijos);
- itrakonazolo, ketokonazolo, flukonazolo arba pozakonazolo (vaistų, vartojamų grybelinėms infekcijoms gydyti);
- ŽIV proteazių inhibitorių, pvz., indinaviro, nelfinaviro, ritonaviro ir sakvinaviro (vaistų, vartojamų ŽIV infekcijų ir AIDS atveju);
- kobicistato (vaisto, vartojamo ŽIV infekcijos atveju);
- elbasviro, grazopreviro, glekapreviro arba pibrentasviro (vartojamų hepatito C virusinei infekcijai gydyti), eritromicino, klaritromicino ar telitromicino (vaistų, vartojamų bakterinėms infekcinėms ligoms gydyti);
- nefazodono (vartojamą depersijai gydyti);
- amjodarono (vaisto, vartojamo esant nereguliariam širdies ritmui) arba verapamilio (vaisto, vartojamo esant aukštam kraujospūdžiui, krūtinės skausmams, susijusiems su širdies liga ar kitais širdies funkcijos sutrikimais);

- fibratų (pvz., fenofibrato, gemfibrozilio);
- statinų (pvz., simvastatino, atorvastatino).

Esant bet kuriai iš anksčiau nurodytų sąlygų vartoti Cholib negalima. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Būtinai pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jei vartojate bet kurio iš toliau nurodytų vaistų (vartojant juos kartu su Cholib gali padidėti raumenų sutrikimų rizika):

- didelės, bent 1 gramo per parą, niacino (nikotino rūgšties) dozės arba taikant gydymą vaistais, kurių sudėtyje yra niacino (vartojamo riebalų kiekiui kraujyje mažinti)
- kolchicino (vartojamą podagrai gydyti).

Kai vartojate šį vaistą, nevartokite fuzido rūgšties (vartojamos bakterinėms infekcijoms gydyti).

Taip pat pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate ar neseniai vartojote toliau nurodytų vaistų arba dėl to nesate tikri:

- antikoagulantų, pvz., varfarino, fluindiono, fenprokumono ar acenokumarolio (vartojamų kraujo krešėjimui mažinti);
- pioglitazono (specialus vaistinis preparatas diabetui gydyti);
- rifampicino (vartojamo tuberkuliozei gydyti).

Esant bet kuriai iš nurodytų sąlygų kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, prieš pradėdami vartoti Cholib. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Cholib vartojimas su maistu ir gėrimais

Greipfrutų sultyse yra viena ar daugiau medžiagų, kurios keičia organizmo reakciją į Cholib. Vartojant Cholib greipfrutų sulčių gerti negalima, nes jos gali padidinti raumenų sutrikimų riziką.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Nevartokite Cholib, jeigu esate nėščia, planuojate pastoti arba manote, kad galbūt esate nėščia. Jei pastojote vartodama Cholib, nedelsdama nutraukite jo vartojimą ir kreipkitės į gydytoją.
- Nevartokite Cholib žindymo laikotarpiu arba jei planuojate žindyti kūdikį, nes nežinoma, ar vaisto patenka į motinos pieną.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas:

Cholib neturėtų veikti gebėjimo vairuoti ir valdyti įrankius ar mechanizmus. Tačiau reikia turėti omenyje, kad pavartojus Cholib retais atvejais gali imti svaigti galva.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Cholib medžiagas

Cholib sudėtyje yra tam tikrų tipų cukraus, t. y. laktozės ir sacharozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą. Cholib sudėtyje yra sojos lecitino. Nevartokite Cholib, jei esate alergiški žemės riešutams, sojai ar žemės riešutų aliejui.

3. Kaip vartoti Cholib

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydytojas paskirs reikiamą dozę atsižvelgdamas į Jūsų būklę, esamą gydymą ir individualios rizikos būseną.

Įprasta dozė yra viena tabletė per parą.

Cholib galima vartoti su maistu ar be jo.

Tabletę nurykite užgerdami stikline vandens.

Tablečių negalima laužyti ar kramtyti.

Vartodami Cholib turite toliau laikytis neriebaus maisto dietos ar taikyti kitas priemones (pvz., mankštintis, mesti svorį).

Ką daryti pavartojus per didelę Cholib dozę?

Jei pavartojote per didelę Cholib dozę arba jei vaisto pavartojo kitas asmuo, pasakykite apie tai gydytojui ar vaistininkui arba kreipkitės į artimiausią gydymo įstaigą.

Pamiršus pavartoti Cholib

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę. Kitą tabletę reikia išgerti įprastu metu kitą dieną. Jei nerimaujate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

- Nepaaiškinamas raumenų skausmas, jautrumas ar silpnumas gali būti raumenų irimo požymiai. Jeigu pasireiškė kuris nors iš toliau nurodytų simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Retais atvejais raumenų problemos gali būti ypač rimtos, įskaitant sunkų raumenų irimą, sukeliantį inkstų pažeidimų, o labai retais atvejais – mirtį. Vartojant Cholib, kuriame yra fibrato ir statino, raumenų irimo rizika yra didesnė, nei vartojant šias medžiagas atskirai. Moterims ir pacientams, kurie yra 65 metų amžiaus ar vyresni, ši rizika yra didesnė.

Kai kuriems pacientams, vartojusiems fenofibratą ar simvastatiną (veikliąsias Cholib medžiagas), pasireiškė toliau nurodytas šalutinis poveikis:

- padidėjusio jautrumo (alerginės) reakcijos, įskaitant: veido, liežuvio ir gerklės patinimą, dėl kurio gali būti sunku kvėpuoti (angioneurozinę edemą) (retos);
- sunkią alerginę reakciją, dėl kurios būna sunku kvėpuoti ar pasireiškia svaigulys (anafilaksiją) (labai retos)
- padidėjusio jautrumo reakcija į jautrumas Cholib, kuri gali pasireikšti šiais simptomais: sąnarių skausmu ar uždegimu, kraujagyslių uždegimu, neįprastomis kraujosrūvomis, odos išbėrimu ir patinimu, dilgeline, odos jautrumu saulei, karščiavimu, veido ir kaklo paraudimu, oro trūkumu kvėpuojant ir prasta savijauta, į vilkligę panašia liga (įskaitant bėrimą, sąnarių funkcijos sutrikimus ir baltųjų kraujo kūnelių sutrikimus);
- raumenų mėšlungis arba skausmas, jautrumas ar silpnumas, raumens plyšimas; tai gali būti raumenų uždegimo ar irimo požymiai, galintys sukelti inkstų pažeidimą ar net mirtį;
- pilvo skausmas; tai gali būti kasos uždegimo (pankreatito) požymis;
- skausmas krūtinėje ir juntamas oro trūkumas; tai gali reikšti, kad plaučių kraujotakos sistemoje susidarė krešulys (plaučių embolija);

- kojų skausmas, paraudimas ar tinimas; tai gali reikšti, kad kojų kraujotakos sistemoje susidarė krešulys (giliųjų venų trombozė);
- pageltusi oda ar akių baltymai (gelta) arba padidėjęs kepenų fermentų kiekis; tai gali būti kepenų uždegimo (hepatito ir kepenų funkcijos nepakankamumo) požymis;
- padidėjęs odos jautrumas saulės šviesai, saulės lempoms ir soliariumams;
- išbėrimas, kuris gali atsirasti odoje arba kaip burnos gleivinės išopėjimas (lichenoidinis vaistų sukeltas išbėrimas).

Jei pasireiškė kuris nors iš išvardytų sunkių šalutinio poveikio reiškinių, nustokite vartoti Cholib ir nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės į artimiausios gydymo įstaigos skubios pagalbos skyrių – Jums gali prireikti skubios medicininės pagalbos.

Kai kuriems pacientams, vartojusiems Cholib, fenofibratą ar simvastatiną, pasireiškė toliau nurodytas šalutinis poveikis.

Labai dažnas šalutinis poveikis (pasireiškiantis daugiau nei 1 pacientui iš 10):

- padidėjęs kreatinino (pro inkstus išskiriamos medžiagos) kiekis kraujyje;
- padidėjęs homocisteino kiekis kraujyje (per didelis šios aminorūgšties kiekis kraujyje susijęs su didesne vainikinių širdies arterijų ligos, insulto ir periferinių kraujagyslių ligos rizika, bet priežastinis ryšys nėra patvirtintas).

Dažnas šalutinis poveikis (pasireiškiantis ne daugiau nei 1 pacientui iš 10):

- padidėjęs trombocitų kiekis kraujyje;
- padidėję kepenų veiklą rodančių kraujo (transaminazių) tyrimų rodmenys;
- virškinimo sutrikimai (pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas ir pilvo pūtimas);
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

Nedažnas šalutinis poveikis (pasireiškiantis ne daugiau nei 1 pacientui iš 100):

- raumenų sutrikimai;
- tulžies akmenys;
- odos bėrimas, niežulys, raudonos dėmės;
- galvos skausmas;
- lytinės funkcijos sutrikimai.

Retas šalutinis poveikis (pasireiškiantis daugiau nei 1 pacientui iš 1 000):

- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis (anemija);
- rankų ir kojų tirpimas ar silpnumas;
- sumišimas;
- svaigimas;
- išsekimas (astenija);
- padidėjęs šlapalo (inkstų išskiriamos medžiagos) kiekis kraujyje (nustatomas tyrimais);
- padidėjęs gama gliutamilttransferazės (kepenyse gaminamos medžiagos) kiekis kraujyje (nustatomas tyrimais);
- padidėjęs šarminės fosfatazės (tulžies takų funkciją rodančios medžiagos) kiekis kraujyje (nustatomas tyrimais);
- padidėjęs kreatinfosfokinazės (raumenyse gaminamos medžiagos) kiekis kraujyje (nustatomas tyrimais);
- sumažėjęs hemoglobino (pernešančio deguonį kraujyje) ir baltųjų kraujo kūnelių kiekis (nustatomas tyrimais);
- miego sutrikimai;
- atminties sutrikimas ar netekimas;

- plaukų slinkimas;
- vidurių užkietėjimas;
- dispepsija
- neryškus matymas; sutrikęs regėjimas.

Labai retas (kuris gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 žmonių):

- ginekomastija (krūtų padidėjimas vyrams).

Toliau nurodyto pasireiškusio šalutinio poveikio dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis (dažnis nežinomas):

- sunkus alerginis odos išbėrimas su pūslelėmis;
- su tulžies akmenimis susijusios komplikacijos, pvz., kolika dėl tulžies latakose susidariusių akmenų, tulžies latakų ar tulžies pūslės uždegimas;
- cukrinis diabetas;
- erekcijos sutrikimas;
- depresija;
- miego sutrikimas, įskaitant košmarus;
- tam tikra plaučių liga, sukelianti kvėpavimo sutrikimų (intersticinė plaučių liga);
- nuolatinis raumenų silpnumas;
- padidėjęs gliukozilinto hemoglobino ir gliukozės kiekis kraujyje (gliukozės kiekio kontrolės sergant cukriniu diabetu žymenys) (nustatoma tyrimais);
- sunkioji miastenija (liga, sukelianti bendrą raumenų, įskaitant kai kuriais atvejais, kvėpuojant naudojamus raumenis, silpnumą); akių miastenija (akių raumenų silpnumą sukelianti liga). Pasitarkite su gydytoju, jei jaučiate rankų ar kojų silpnumą, kuris pasunkėja aktyviau pajudėjus, jei dvejinasi akyse arba užkrenta akių vokai, sunku ryti arba pasireiškia dusulys.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Cholib

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Cholib sudėtis

Veikliosios medžiagos yra fenofibratas ir simvastatinas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 145 mg fenofibrato ir 40 mg simvastatino.

Vienoje šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Pagalbinės medžiagos yra:

Tabletės branduolys:

Butilhidroksianizolas (E320), laktozė monohidratas, natrio laurilsulfatas, pregelifikuotas krakmolos (kukurūzų), dokuzato natrio druska, sacharozė, citrinų rūgštis monohidratas (E330), hipromeliozė (E464), krospovidonas (E1202), magnio stearatas (E572), silicifikuota mikrokristalinė celiuliozė (sudaryta iš mikrokristalinės celiuliozės ir koloidinio bevandenio silicio dioksido), askorbo rūgštis (E300).

Plėvelė:

Cholib 145 mg/40 mg: Iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis (E1203), titano dioksidas (E171), talkas (E553b), lecitinas (iš sojos pupelių (E322)), ksantano lipai (E415), raudonasis geležies oksidas (E172).

Cholib išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ovali, abipus išgaubta, plytų raudonumo spalvos plėvelė dengta tabletė nuožulniais kraštais su užrašu „145/40“ vienoje pusėje, maždaug 19,3 x 9,3 mm dydžio ir 840 mg svorio. Tabletės tiekiamos kartotinėje dėžutėje su lizdinėmis plokštelėmis, kuriose yra po 10, 30 arba 90 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

Viatrix Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Airija.

Gamintojas:

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

Ireland

Viatrix Limited
Tel: +353 1 8711600

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 4455 400

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: + 43 1 416 2418

Česká republika

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

Italia

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

Polska

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf. +45 28 11 69 32

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Portugal

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Latvija

Viatrix SIA
Tel: + 371 67 605 580

România

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

Eesti

Lietuva

Slovenija

Viatis OÜ Tel: + 372 6363052

Viatis UAB
Tel: +370 52 051 288

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

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ.: +30 2100 100 002

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tel/Tél: + 32 2 658 6100

Slovenská republika

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

España

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

Magyarország

Viatis Healthcare Kft
Tel: +36 1 465 2100

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

France

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

Malta

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

Sverige

Viatis AB
Tel: +46 8 630 19 00

Hrvatska

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

Nederland

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Ltd
Tel: +353 18711600

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.