

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cholib 145 mg/20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 145 mg fenofibrata in 20 mg simvastatina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160,1 mg laktoze (v obliki monohidrata), 145 mg saharoze, 0,7 mg lecitina (pridobljenega iz soje (E322)) in 0,17 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Ovalna, bikonveksna, smetanasta do rumeno rjava filmsko obložena tableta s posnetimi robovi in napisom 145/20 na eni strani. Premer tablete je približno 19,3 x 9,3 mm, tehta pa približno 734 mg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Cholib je indicirano kot pomožna terapija k dieti in telesni vadbi pri bolnikih z velikim tveganjem srčno-žilnih bolezni z mešano dislipidemijo za zmanjšanje ravni trigliceridov in zvišanje ravni HDL-holesterola, če so ravni LDL-holesterola primerno obvladane z ustreznim odmerkom simvastatina v monoterapiji.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Cholib je treba ustrezno zdraviti sekundarne vzroke hiperlipidemije, kot so neobvladovana sladkorna bolezen tipa 2, hipotiroidizem, nefrotski sindrom, disproteinemija, obstruktivna jetrna bolezen, farmakološko zdravljenje (kot so peroralni estrogeni) in alkoholizem. Bolniki morajo preiti na standardno dieto za zniževanje holesterola in trigliceridov, ki jo morajo nadaljevati tudi med zdravljenjem.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena tableta na dan. Izogibati se je treba uživanju grenivkinega soka (glejte poglavje 4.5).

Odziv na zdravljenje je treba spremljati z določanjem ravni lipidov v serumu (skupni holesterol (TC), LDL-holesterol, trigliceridi (TG)).

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Prilagoditev odmerka ni potrebna. Priporoča se običajni odmerek, razen v primeru zmanjšanega delovanja ledvic z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m², kjer je uporaba zdravila Cholib kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Zdravilo Cholib je kontraindicirano pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično insuficienco, ki imajo ocenjeno hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m² (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo Cholib je treba uporabljati previdno pri bolnikih z blago ledvično insuficienco, ki imajo ocenjeno hitrost glomerulne filtracije od 60 do 89 ml/min/1,73 m² (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Zdravilo Cholib ni bilo preučeno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter, zato je v tej populaciji kontraindicirano (glejte poglavje 4.3.).

Pediatrična populacija

Zdravilo Cholib je kontraindicirano pri otrocih in mladostnikih do 18 let (glejte poglavje 4.3).

Sočasno zdravljenje

Pri bolnikih, ki sočasno z zdravilom Cholib jemljejo zdravila, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir, odmerek simvastatina ne sme presegati 20 mg/dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Način uporabe

Vsako tableto je treba pogoltniti celo s kozarcem vode. Tablet se ne sme drobiti ali žvečiti. Tablete se lahko vzamejo s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini, arašide, sojo ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte tudi poglavje 4.4)
- Znana alergija na svetlobo ali fototoksična reakcija med zdravljenjem s fibrati ali ketoprofenom
- Aktivna jetrna bolezen ali nepojasnjeno trajno zvišanje ravni transaminaz v serumu
- Znana bolezen žolčnika
- Kronični ali akutni pankreatitis z izjemo akutnega pankreatitisa zaradi hude hipertrigliceridemije
- Zmerna do huda ledvična insuficienca (ocenjena hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²)
- Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 (zdravil, ki za približno 5- krat ali več povečajo AUC) (npr. itakonazola, ketokonazola, posakonazola, vorikonazola, zaviralcev proteaze HIV (npr. nelfinavirja), boceprevirja, telaprevirja, eritromicina, klaritromicina, telitromicina, nefazodona in zdravil, ki vsebujejo kobicistat) (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
- Sočasna uporaba gemfibrozila, ciklosporina ali danazola (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
- Sočasno jemanje glekaprevirja/pibrentasvirja (glejte poglavje 4.5)
- Pediatrična populacija (starost do 18 let)
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6)
- Osebna anamneza miopatije in/ali rhabdomiolize pri jemanju statinov in/ali fibratov ali potrjeno zvišanje ravni kreatin-fosfokinaze nad 5-kratnik zgornje normalne meje (ULN) pri prejšnjem zdravljenju s statini (glejte poglavje 4.4)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Mišičje

Po dajanju učinkovin za nižanje ravni lipidov, kot so fibrati in statini, so zabeležili primere toksičnosti za skeletne mišice, vključno z redkimi primeri rhabdomiolize z ledvično odpovedjo in brez nje. Za tveganje za miopatijo pri uporabi statinov in fibratov je znano, da je odvisno od odmerka vsake komponente in od narave fibrata.

Zmanjšana funkcija transportnih proteinov

Zmanjšano delovanje transportnih proteinov OATP v jetrih lahko zveča sistemsko izpostavljenost simvastatinu in zveča tveganje za miopatijo in rhabdomiolizo. Zmanjšano delovanje je lahko posledica zaviranja pri medsebojnem delovanju z drugimi zdravili (npr. ciklosporin) ali pri bolnikih, ki so nosilci genotipa SLCO1B1 c.521T>C. Bolniki z alelom gena SLCO1B1 (c.521T>C), ki nosi zapis za manj

aktiven protein OATP1B1, imajo večjo sistemsko izpostavljenost simvastatinu in večje tveganje za miopatijo. Tveganje za miopatijo, povezano z večjim odmerkom simvastatina (80 mg) je na splošno (brez genetskega testiranja) približno 1 %. Na osnovi rezultatov preskušanja SEARCH imajo homozigotni nosilci alela C (imenovanega tudi CC), zdravljeni z 80 mg, 15-odstotno tveganje za miopatijo v enem letu, tveganje pri heterozigotnih nosilcih alela C (CT) pa je 1,5 %. Tveganje pri bolnikih z najpogostejšim genotipom (TT) je 0,3 % (glejte poglavje 5.2).

Imunska pogojena nekrotizirajoča miopatija (IMNM)

Redko so poročali o imunsko pogojeni nekrotizirajoči miopatiji (immune-mediated necrotizing myopathy – IMNM), avtoimunske miopatiji, povezani z uporabo statinov. Za IMNM so značilni oslabele proksimalnih mišic in povišana vrednost serumske kreatin kinaze, ki kljub ukinitvi zdravljenja s statini ne izzvenita; pozitivno protitelo anti-HMG CoA reduktaze; biopsija mišic, ki kaže nekrotizirajočo miopatijo in izboljšanje z imunosupresivnimi zdravili. Morda bo potrebno dodatno živčnomišično in serološko testiranje. Morda bo potrebno zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili. Pred uvedbo drugega statina skrbno premislite o tveganju za IMNM. Če začnete zdravljenje z drugim statinom, spremljajte znake in simptome IMNM.

Ukrepi za zmanjšanje tveganja miopatije, ki jo povzroči medsebojno delovanje zdravil

Tveganje toksičnosti za mišičje se lahko poveča, če se zdravilo Cholib daje z drugim fibratom, statinom, niacinom, fusidno kislino ali drugimi specifičnimi snovmi (za specifične interakcije glejte poglavje 4.5). Zdravniki, ki načrtujejo kombinirano terapijo z zdravilom Cholib in lipide modificirajočimi odmerki (≥ 1 g/dan) niacina (nikotinske kisline) ali zdravili, ki vsebujejo niacin, morajo skrbno pretehtati možne koristi in tveganja ter natančno spremljati bolnike glede znakov in simptomov mišičnih bolečin, občutljivosti ali šibkosti, zlasti v prvih mesecih zdravljenja in po povečanju odmerka enega ali drugega zdravila.

Pri sočasni uporabi simvastatina z močnimi zaviralci (CYP) 3A4 se pomembno poveča tveganje miopatije in rabdomiolize (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Simvastatin je substrat izločevalnega prenašalca proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP). Sočasno zdravljenje z zdravili, ki so zaviralci BCRP (npr. elbasvir in grazoprevir), lahko zviša koncentracijo simvastatina v plazmi in poveča tveganje miopatije, zato je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka simvastatina glede na predpisani odmerek. Študije sočasnega dajanja elbasvirja in grazoprevirja ter simvastatina niso bile izvedene, kljub temu pa odmerek simvastatina pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir, ne sme presegati 20 mg na dan (glejte poglavje 4.5).

Tveganje za miopatijo je povečano zaradi visokih ravni zaviralne aktivnosti HMG-CoA-reduktaze v plazmi (tj. zvišane ravni simvastatina in simvastatinske kisline v plazmi), kar je deloma lahko posledica medsebojnega delovanja zdravil, ki vplivajo na presnovo simvastatina in/ali poti prenašalcev (glejte poglavje 4.5).

Zdravila Cholib ne smete dajati sočasno s fusidno kislino. Obstajajo poročila o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli statin v kombinaciji s fusidno kislino (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, kjer je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je treba zdravljenje s statini v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Bolnikom je treba naročiti, da v primeru mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Zdravljenje s statini se lahko nadaljuje sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline. V izjemnih okoliščinah, kadar je potrebno daljše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. za zdravljenje hujših okužb, se potreba po sočasnem dajanju zdravila Cholib in fusidne kisline ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

Meritve kreatin-kinaze

Kreatin-kinaze ne merite po naporni telesni vadbi ali v prisotnosti katerega koli morebitnega drugega vzroka zvišanja ravni kreatin-kinaze, saj to zelo oteži interpretacijo. Če so ravni kreatin-kinaze v

izhodišču pomembno zvišane (> 5-kratnik ULN), jih je treba ponovno določiti 5 do 7 dni kasneje za potrditev rezultatov.

Pred zdravljenjem

Vse bolnike, ki začnejo zdravljenje, ali po zvišanju odmerka simvastatina, je treba seznanimi s tveganjem za miopatijo. Naročiti jim je treba, da čimprej sporočijo nepojasnjeno mišično bolečino, občutljivost ali šibkost.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z dejavniki nagnjenosti k rabdomiolizi. Za določitev referenčne izhodiščne vrednosti je treba izmeriti raven kreatin-kinaze pred začetkom zdravljenja v naslednjih primerih:

- Starejši bolniki ≥ 65 let
- Ženske bolnice
- Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic
- Neobvladan hipotiroidizem
- Hipoalbuminemija
- Dedne mišične bolezni v osebni ali družinski anamnezi
- Mišična toksičnost pri uporabi statina ali fibrata v anamnezi
- Zloraba alkohola

V teh primerih je treba pretehtati tveganje zdravljenja v primerjavi z možno koristjo. Priporočljivo je klinično spremljanje.

Za določitev referenčne izhodiščne vrednosti je treba izmeriti raven kreatin-fosfokinaze. Priporočeno je klinično spremljanje.

Če se je pri bolniku prej pojavila mišična bolezen med zdravljenjem s fibratom ali statinom, je treba zdravljenje z drugim predstavnikom tega razreda zdravil uvesti s previdnostjo. Če so ravni kreatin-kinaze pomembno zvišane v izhodišču (> 5-kratnik ULN), zdravljenja ne smete uvesti.

Če zaradi kakšnega drugega vzroka sumite na miopatijo, je treba zdravljenje prekiniti.

Zdravljenje z zdravilom Cholib je treba začasno prekiniti nekaj dni pred načrtovanim velikim kirurškim posegom ali če se nepričakovano pojavi pomembno bolezensko ali kirurško stanje.

Jetrne bolezni

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s simvastatinom ali fenofibratom, so ugotovili zvišane ravni transaminaz. V večini primerov so bila ta zvišanja prehodne narave, manj pomembna in asimptomatska, brez potrebe po prekinitvi zdravljenja.

Ravni transaminaz je treba začeti spremljati pred uvedbo zdravljenja, nato pa jih določati vsake 3 mesece v prvih 12 mesecih zdravljenja in redno še naprej. Pozornost je treba posvetiti bolnikom, pri katerih se zvišajo ravni transaminaz. Zdravljenje je treba prekiniti, če se ravni aspartat-aminotransferaze (AST), ki jo imenujejo tudi serumska glutamat-oksalacetat transaminaza (SGOT), in alanin-aminotransferaze (ALT), ki jo imenujejo tudi serumska glutamat-piruvat transaminaza (SGPT), zvišajo na več kot 3-kratnik zgornje meje normalnega razpona.

Če se pojavijo simptomi, ki nakazujejo hepatitis (npr. zlatenica, srbenje), in diagnozo potrdijo laboratorijske preiskave, je treba zdravljenje z zdravilom Cholib prekiniti.

Zdravilo Cholib je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki uživajo večje količine alkohola.

Pankreatitis

Poročali so o pankreatitisu pri bolnikih, ki jemljejo fenofibrat (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Ta pojav lahko predstavlja neučinkovitost pri bolnikih s hudo hipertrigliceridemijo, inducirano zvišanje

encimov trebušne slinavke ali pojav, ki je posledica nastanka žolčnega kamna ali grudice, ki zapre skupni žolčni vod.

Delovanje ledvic

Zdravilo Cholib je kontraindicirano pri zmerno do hudo okvarjenem delovanju ledvic (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo Cholib je treba uporabljati previdno pri bolnikih z blago ledvično insuficienco, ki imajo ocenjeno hitrost glomerulne filtracije od 60 do 89 ml/min/1,73 m² (glejte poglavje 4.2).

Poročali so o reverzibilnih zvišanjih serumskih ravni kreatinina pri bolnikih, ki se zdravijo samo s fenofibratom ali pri sočasnem jemanju fenofibrata in statinov. Zvišane serumske ravni kreatinina so bile ponavadi stabilne skozi čas in ni dokazov za stalno povečevanje teh ravni pri dolgotrajnem zdravljenju. Po prekinitvi zdravljenja so se običajno vrstile na izhodiščno vrednost.

V kliničnih preskušanjih je imelo zvišano raven kreatinina za več kot 30 µmol/l nad izhodiščno vrednostjo 10 % bolnikov, ki so sočasno prejeli fenofibrat in simvastatin, in 4,4 % bolnikov, ki so prejeli samo statin. Klinično pomembno zvišanje ravni kreatinina nad > 200 µmol/l je imelo 0,3 % bolnikov, ki so sočasno prejeli obe zdravili.

Zdravljenje je treba prekiniti, kadar je raven kreatinina 50 % nad zgornjo mejo normalne vrednosti. Priporočljivo je, da ravni kreatinina določate prve 3 mesece po uvedbi zdravljenja in redno še naprej.

Intersticijska pljučna bolezen

Poročali so o primerih intersticijske pljučne bolezni pri sočasni uporabi določenih statinov in fenofibrata, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Bolezen se kaže z dispnejo, neproduktivnim kašljem in poslabšanjem splošnega zdravja (utrujenost, izguba telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če pri bolniku sumite na intersticijsko pljučno bolezen, je treba zdravljenje z zdravilom Cholib prekiniti.

Sladkorna bolezen

Nekateri podatki nakazujejo, da statini kot razred zdravil zvišajo raven glukoze v krvi, pri določenih bolnikih z visokim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni pa lahko povzročijo hiperglikemijo, ki zahteva uradno obravnavo sladkorne bolezni. To tveganje pa ne odtehta zaradi statinov zmanjšane tveganja za bolezni žil, zato ne sme biti razlog za prekinitev zdravljenja s statini. Bolnike s tveganjem (raven glukoze na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM >30 kg/m², zvišane ravni trigliceridov, hipertenzija) je treba spremljati klinično in biokemijsko v skladu z veljavnimi smernicami.

Vensko-trombembolični dogodki

V študiji FIELD so ugotovili statistično značilno povečanje pojavnosti pljučne embolije (0,7 % v skupini, ki je prejela placebo, v primerjavi z 1,1 % v skupini, ki je prejela fenofibrat; p=0,022) in statistično neznačilno zvišanje pojavnosti globoke venske tromboze (1,0 % v skupini, ki je prejela placebo (48/4900 bolnikov), v primerjavi z 1,4 % v skupini, ki je prejela fenofibrat (67/4895 bolnikov); p=0,074). Povečano tveganje venskih trombotičnih dogodkov je lahko povezano z zvišanjem ravni homocisteina, ki je dejavnik tveganja za trombozo in z drugimi neodkritimi dejavniki. Klinični pomen tega ni jasen. Zato je potrebna previdnost pri bolnikih s pljučno embolijo v anamnezi.

Miastenija gravis

V nekaj primerih so poročali, da statini na novo povzročijo ali poslabšajo predhodno obstoječo miastenijo gravis ali očesno miastenijo (glejte poglavje 4.8). V primeru poslabšanja simptomov je treba uporabo zdravila Cholib prekiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

Pomožne snovi

Ker to zdravilo vsebuje laktozo, bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati.

Ker to zdravilo vsebuje saharozo, bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkljivostjo saharaze-izomaltaze, tega zdravila ne smejo jemati.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Cholib niso izvedli.

Interakcije, ki se nanašajo na posamezni učinkovini

Zaviralci CYP 3A4

Simvastatin je substrat citokroma P450 3A4.

Več mehanizmov lahko prispeva k morebitnemu medsebojnemu delovanju z zaviralci HMG-CoA-reduktaze. Zdravila ali pripravki rastlinskega izvora, ki zavirajo določene encime (npr. CYP3A4) in/ali poti prenašalcev (npr. OATP1B), lahko povečajo koncentracije simvastatina in/ali simvastatinske kisline v plazmi ter povečajo tveganje za miopatijo/rabdomiolizo.

Močni zaviralci citokroma P450 3A4 povečajo tveganje za miopatijo in rabdomiolizo zaradi povečanja koncentracije zaviralne aktivnosti HMG-CoA-reduktaze v plazmi med zdravljenjem s simvastatinom. Takšni zaviralci so itakonazol, ketokonazol, posakonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, zaviralci proteaze HIV (npr. nelfinavir), kobicistat in nefazodon.

Kombiniranje z itakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, zaviralci proteaze HIV (npr. nelfinavirjem), kobicistatom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Če se zdravljenju z itakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, eritromicinom, klaritromicinom ali telitromicinom ni mogoče izogniti, je treba med terapijo zdravljenje z zdravilom Cholib začasno prekiniti. Previdnost je potrebna pri kombiniranju zdravila Cholib in določenih drugih manj močnih zaviralcev CYP 3A4: flukonazol, verapamil ali diltiazem (glejte poglavja 4.3 in 4.4).

Glejte navodila za predpisovanje vseh sočasno uporabljenih zdravil, da se boste dobili več informacij o morebitnem medsebojnem delovanju teh zdravil s simvastatinom in/ali o možnosti spreminjanja encimov ali prenašalcev, dobili pa boste tudi več informacij o morebitnih prilagoditvah odmerkov in režimov.

Danazol

Pri sočasni uporabi danazola in simvastatina se poveča tveganje za miopatijo in rabdomiolizo. Pri bolnikih, ki jemljejo danazol, odmerek simvastatina ne sme preseči 10 mg na dan. Zato je sočasna uporaba zdravila Cholib in danazola kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Ciklosporin

Pri sočasni uporabi ciklosporina in simvastatina se poveča tveganje za miopatijo/rabdomiolizo. Čeprav mehanizem ni popolnoma pojasnjen, so dokazali, da ciklosporin poveča plazemsko izpostavljenost (AUC) simvastatinski kislini, verjetno delno zaradi zaviranja CYP 3A4 in prenašalca OATP-1B1. Ker odmerek simvastatina pri bolnikih, ki jemljejo ciklosporin, ne sme preseči 10 mg na dan, je sočasna uporaba zdravila Cholib in ciklosporina kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Amiodaron, amlodipin, diltiazem in verapamil

Pri sočasni uporabi amiodarona, amlodipina, diltiazema ali verapamila s simvastatinom v odmerku 40 mg na dan se poveča tveganje za miopatijo in rabdomiolizo.

V kliničnem preskušanju so o miopatiji poročali pri 6 % bolnikov, ki so prejeli simvastatin 80 mg in amiodaron, in pri 0,4 % bolnikov, ki so prejeli samo simvastatin 80 mg.

Sočasna uporaba amlodipina in simvastatina privede do 1,6-kratnega povečanja izpostavljenosti simvastatinski kislini.

Sočasna uporaba diltiazema in simvastatina privede do 2,7-kratnega povečanja izpostavljenosti simvastatinski kislini, verjetno zaradi zaviranja CYP 3A4.

Sočasna uporaba verapamila in simvastatina privede do 2,3-kratnega povečanja plazemske izpostavljenosti simvastatinski kislini, verjetno delno zaradi zaviranja CYP 3A4.

Zato pri bolnikih, ki jemljejo amiodaron, amlodipin, diltiazem ali verapamil, odmerki zdravila Cholib ne sme preseči 145 mg/20 mg na dan.

Zaviralci proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP)

Sočasno dajanje zdravil, ki so zaviralci BCRP, vključno z zdravili, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir, lahko zviša koncentracijo simvastatina v plazmi in poveča tveganje miopatije (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Drugi statini in fibrati

Gemfibrozil poveča AUC simvastatinske kisline za 1,9-krat, morda zaradi zaviranja glukuronidacijske poti. Pri sočasni uporabi gemfibrozila in simvastatina se pomembno poveča tveganje za miopatijo in rabdomiolizo. Tveganje za rabdomiolizo se poveča tudi pri sočasni uporabi drugih fibratov ali statinov. Zato je sočasna uporaba zdravila Cholib in gemfibrozila, drugih fibratov ali statinov kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Niacin (nikotinska kislina)

Primere miopatije/rabdomiolize so povezali s sočasno uporabo statinov in niacina (nikotinske kisline) v lipide modificirajočih odmerkih (≥ 1 g/dan), čeprav lahko niacin in statini povzročijo miopatijo tudi pri samostojni uporabi.

Zdravniki, ki načrtujejo kombinirano terapijo z zdravilom Cholib in lipide modificirajočimi odmerki (≥ 1 g/dan) niacina (nikotinske kisline) ali zdravili, ki vsebujejo niacin, morajo skrbno pretehtati možne koristi in tveganja ter natančno spremljati bolnike glede znakov in simptomov mišičnih bolečin, občutljivosti ali šibkosti, zlasti v prvih mesecih zdravljenja in po povečanju odmerka enega ali drugega zdravila.

Fusidna kislina

Pri sočasni sistemski uporabi fusidne kisline in statinov se lahko poveča tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo. Sočasno dajanje te kombinacije lahko zviša plazemske koncentracije obeh zdravil. Mehanizem tega medsebojnega delovanja (ali gre za farmakodinamiko, farmakokinetiko ali oboje) še ni znan. Obstajajo poročila o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo.

Če je zdravljenje s fusidno kislino nujno, je treba zdravljenje z zdravilom Cholib v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. (Glejte tudi poglavje 4.4).

Grenivkin sok

Grenivkin sok zavira CYP 3A4. Sočasen vnos velikih količin grenivkega soka (več kot 1 liter dnevno) in simvastatina privede do 7-kratnega povečanja plazemske izpostavljenosti simvastatinski kislini. Vnos 240 ml grenivkega soka zjutraj in simvastatina zvečer privede do 1,9-kratnega povečanja plazemske izpostavljenosti simvastatinski kislini. Uživanju grenivkega soka med zdravljenjem z zdravilom Cholib se je zato treba izogniti.

Kolhicin

Poročali so o miopatiji in rabdomiolizi pri sočasni uporabi kolhicina in simvastatina pri bolnikih z ledvično insuficienco. Zato je priporočljivo natančno spremljanje bolnikov, ki jemljejo kolhicin in zdravilo Cholib.

Antagonisti vitamina K

Fenofibrat in simvastatin povečata učinke antagonistov vitamina K in lahko povečata tveganje za krvavitve. Priporočljivo je, da se odmerek teh peroralnih antikoagulantov na začetku zdravljenja zmanjša za približno tretjino in nato postopoma po potrebi prilagodi glede na spremljanje INR (internacionalno normalizirano razmerje). Vrednost INR je treba določiti pred uvedbo zdravila Cholib. Na začetku zdravljenja pa je treba vrednost INR določiti dovolj pogosto, da se preprečijo pomembne spremembe vrednosti INR. Ko dosežete stabilno vrednost INR, jo lahko spremljate v presledkih, ki se običajno priporočajo za bolnike, ki prejemajo te peroralne antikoagulate. Če odmerek zdravila Cholib spremenite ali zdravljenje prekinete, spet izvedite ta postopek. Zdravljenje z zdravilom Cholib ni bilo povezano s krvavitvami pri bolnikih, ki ne jemljejo antikoagulantov.

Glitazoni

Poročali so o določenih primerih reverzibilnega paradoksalnega znižanja ravni HDL-holesterola pri sočasni uporabi fenofibrata in glitazonov. Zato je priporočljivo spremljati HDL-holesterol, če se zdravilo Cholib uporablja sočasno z glitazonom, in ukiniti eno od zdravil, če je raven HDL-holesterola prenizka.

Rifampicin

Ker je rifampicin močan induktor CYP 3A4, ki moti presnovo simvastatina, lahko pri bolnikih, ki se dolgotrajno zdravijo z rifampicinom (npr. zdravljenje tuberkuloze), učinkovitost simvastatina upade. Pri sočasni uporabi rifampicina se je pri zdravih prostovoljcih plazemska izpostavljenost simvastatinski kislini zmanjšala za 93 %.

Učinki na farmakokinetiko drugih zdravil

Fenofibrat in simvastatin nista zaviralca ali induktorja CYP 3A4. Zato za zdravilo Cholib ne pričakujemo učinka na plazemske koncentracije snovi, ki se presnavljajo s CYP 3A4.

Fenofibrat in simvastatin nista zaviralca CYP 2D6, CYP 2E1 ali CYP 1A2. Fenofibrat je blag do zmeren zaviralec CYP 2C9 in šibek zaviralec CYP 2C19 in CYP 2A6.

Priporočljivo je, da se bolnike, ki sočasno uporabljajo zdravilo Cholib in zdravila, ki se presnavljajo s CYP 2C19, CYP 2A6 in zlasti CYP 2C9 z ozkim terapevtskim indeksom, natančno spremlja in se jim po potrebi prilagodi odmerek teh zdravil.

Interakcija med simvastatinom in fenofibratom.

Učinke večkratnega dajanja fenofibrata na farmakokinetiko enojnega ali večkratnih odmerkov simvastatina so preučevali na zdravih osebah v dveh manjših študijah (n=12), ki jima je sledila večja študija (n=85).

V eni od študij se je pri kombinaciji enkratnega odmerka simvastatina 40 mg in večkratnega dajanja fenofibrata 160 mg vrednost AUC simvastatinske kisline (SVK), glavnega aktivnega presnovka simvastatina, zmanjšala za 42 % (90-odstotni IZ 24 %–56 %). V drugi študiji [Bergman in sod., 2004] je večkratno sočasno dajanje simvastatina 80 mg in fenofibrata 160 mg zmanjšalo vrednost AUC SVK za 36 % (90-odstotni IZ 30 %–42 %). V večji študiji so po večkratnem sočasnem dajanju simvastatina 40 mg in fenofibrata 145 mg zvečer opazili 21-odstotno zmanjšanje AUC SVK (90-odstotni IZ 14 %–27 %). To ni bilo pomembno drugače od 29-odstotnega zmanjšanja AUC SVK (90-odstotni IZ 22 %–35 %), ki so ga opazili, ko so zdravili dajali z razmakom 12 ur: simvastatin 40 mg zvečer in fenofibrat 145 zjutraj.

Morebitnega učinka fenofibrata na druge aktivne presnovke simvastatina niso preučevali.

Natančen mehanizem medsebojnega delovanja ni znan. Pri razpoložljivih kliničnih podatkih učinek na znižanje LDL-holesterola ni bil pomembno drugačen od monoterapije s simvastatinom po tem, ko je bil LDL-holesterol pred uvedbo zdravljenja s kombinacijo obvladan.

Večkratno dajanje simvastatina 40 ali 80 mg, kar je največji registrirani odmerek, ni imelo učinka na plazemske ravni fenofibrinske kisline v dinamičnem ravnovesju.

Priporočila za predpisovanje zdravil, ki lahko privedejo do interakcij, so povzeta v spodnji preglednici (glejte tudi poglavja 4.2 in 4.3).

Zdravila, ki lahko privedejo do interakcij	Priporočila za predpisovanje
Močni zaviralci CYP 3A4: Itrakonazol Ketokonazol Flukonazol Posakonazol Eritromicin Klaritromicin Telitromicin Zaviralci proteaze HIV (npr. nelfinavir) Nefazodon Kobicistat	Kontraindicirani z zdravilom Cholib.
Danazol Ciklosporin	Kontraindicirani z zdravilom Cholib.
Gemfibrozil, drugi statini in fibrati	Kontraindicirani z zdravilom Cholib.
Amiodaron Verapamil Diltiazem Amlodipin	Ne smete preseči odmerka ene tablete zdravila Cholib 145 mg/20 mg na dan, razen če klinična korist odtehta tveganje.
Elbasvir Grazoprevir	Ne smete preseči odmerka ene tablete zdravila Cholib 145 mg/20 mg na dan.
Glekaprevir Pibrentasvir	Kontraindicirani z zdravilom Cholib.
Niacin (nikotinska kislina) ≥ 1 g/dan	Ne uporabljajte z zdravilom Cholib, razen če klinična korist odtehta tveganje. Bolnike spremljajte za znake in simptome mišičnih bolečin, občutljivosti ali šibkosti.
Fusidna kislina	Bolnike je treba natančno spremljati. Preučiti je treba potrebo po začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Cholib.
Grenivkin sok	Med zdravljenjem z zdravilom Cholib se mu je treba izogibati.
Antagonisti vitamina K	Prilagodite odmerek teh peroralnih antikoagulantov glede na spremljanje INR.
Glitazoni	Spremljajte HDL-holesterol in prekinite eno od terapij (glitazon ali zdravilo Cholib), če je raven HDL-holesterola prenizka.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Cholib

Ker je simvastatin med nosečnostjo kontraindiciran (glejte nadaljevanje), je zdravilo Cholib kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Fenofibrat

Ni zadostnih podatkov o uporabi fenofibrata pri nosečnicah. Študije pri živalih so pokazale embriotoksične učinke odmerkov v razponu toksičnosti pri materi (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zato se sme fenofibrat uporabljati med nosečnostjo šele po natančni preučitvi razmerja med koristnimi učinki in potencialnimi tveganji.

Simvastatin

Simvastatin je kontraindiciran med nosečnostjo. Varnosti pri nosečnicah še niso ugotovili. Zdravljenje matere s simvastatinom lahko zniža plodove ravni mevalonata, ki je prekurzor v biosintezi holesterola. Zaradi tega se simvastatin ne sme uporabljati pri nosečnicah, ženskah, ki želijo zanositi, ali ženskah, ki sumijo, da so noseče. Zdravljenje s simvastatinom je treba začasno prekiniti za čas nosečnosti ali do izključitve nosečnosti.

Dojenje

Ni znano, ali se fenofibrat, simvastatin in/ali njuni presnovki izločajo v materino mleko pri človeku. Zato je uporaba zdravila Cholib med dojenjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Pri živalih so ugotovili reverzibilne vplive na plodnost (glejte poglavje 5.3). Kliničnih podatkov o plodnosti pri uporabi zdravila Cholib ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Fenofibrat ne vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

V obdobju trženja simvastatina so poročali o redkih primerih omotice. Ta neželeni učinek je treba upoštevati pri vožnji in upravljanju s stroji med zdravljenjem z zdravilom Cholib.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje navedeni neželeni učinki med zdravljenjem z zdravilom Cholib so zvišana raven kreatinina v krvi, okužba zgornjih dihal, zvišano število trombocitov, gastroenteritis in zvišana raven alanin-aminotransferaze.

Preglednica neželenih učinkov

V štirih dvojno slepih kliničnih preskušanjih, ki so trajala 24 tednov, je 1.237 bolnikov sočasno prejemalo fenofibrat in simvastatin. V združeni analizi teh štirih preskušanj je bila stopnja prekinitve zaradi neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem, 5,0 % (51 preiskovancev od 1.012) po 12 tednih zdravljenja s fenofibratom in simvastatinom 145 mg/20 mg na dan in 1,8 % (4 preiskovanci od 225) po 12 tednih zdravljenja s fenofibratom in simvastatinom 145 mg/40 mg na dan.

Neželeni učinki, ki so se pojavili med zdravljenjem bolnikov, ki so sočasno prejemali fenofibrat in simvastatin, so v nadaljevanju navedeni po organskih sistemih in pogostnosti.

Neželeni učinki zdravila Cholib so v skladu s tem, kar je znanega o obeh zdravilnih učinkovinah: fenofibratu in simvastatinu.

Pogostnosti neželenih učinkov so razvrščene glede na naslednje: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki, ki so ugotovljeni pri sočasni uporabi fenofibrata in simvastatina (Cholib)

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal, gastroenteritis	pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zvišano število trombocitov	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana raven alanin-aminotransferaze	pogosti
Bolezni kože in podkožja	dermatitis in ekcem	občasni
Preiskave	zvišana raven kreatinina v krvi (glejte poglavji 4.3 in 4.4)	zelo pogosti

Opis izbranih neželenih učinkov

Zvišana raven kreatinina v krvi: zvišano raven kreatinina za več kot 30 µmol/l nad izhodiščno vrednostjo je imelo 10 % bolnikov, ki so sočasno prejeli fenofibrat in simvastatin, in 4,4 % bolnikov, ki so prejeli samo statin. Klinično pomembno zvišanje ravni kreatinina nad >200 µmol/l je imelo 0,3 % bolnikov, ki so sočasno prejeli obe zdravili.

Dodatne informacije o posameznih učinkovinah v fiksni kombinaciji odmerkov

V nadaljevanju so navedeni dodatni neželeni učinki, ki so povezani z uporabo zdravil, ki vsebujejo simvastatin ali fenofibrat, in so bili ugotovljeni v kliničnih preskušanjih ali v obdobju trženja zdravila, ki se lahko pojavijo pri uporabi zdravila Cholib. Kategorije pogostnosti temeljijo na podatkih, ki so razpoložljivi iz povzetkov glavnih značilnosti zdravil v EU, ki vsebujejo simvastatin in fenofibrat.

Organski sistem	Neželeni učinki (fenofibrat)	Neželeni učinki (simvastatin)	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	znižana raven hemoglobina zmanjšano število levkocitov		redki
		anemija	redki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost		redki
		anafilaksija	zelo redki
Presnovne in prehranske motnje		sladkorna bolezen****	neznana
Psihiatrične motnje		nespečnost	zelo redki
		motnje spanja, vključno z nočnimi morami, depresija	neznana
Bolezni živčevja	glavobol		občasni
		parestezija, omotica, periferna nevropatija	redki
		motnje spomina/izguba spomina	redki
		miastenija gravis	neznana
Očesne bolezni		zamegljen vid, okvara vida	redki
		očesna miastenija	neznana
Žilne bolezni	tromboembolija (pljučna embolija, globoka venska tromboza)*		občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		intersticijska pljučna bolezen	neznana
Bolezni prebavil	znaki in simptomi v prebavilih (kot so trebušne bolečine, siljenje na bruhanje, bruhanje, driska, vetrovi)		pogosti
	pankreatitis*		redki
		zaprtje, dispepsija	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana raven transaminaz		pogosti
	holelitiaza		občasni
	zapleti holelitiaze (npr. holecistitis, holangitis, žolčna kolika itn.)		neznana
		zvišana raven gama-glutamyltransferaze	redki
		hepatitis/zlatenica	zelo redki

Organski sistem	Neželeni učinki (fenofibrat)	Neželeni učinki (simvastatin)	Pogostnost
		jetrna odpoved	
Bolezni kože in podkožja	hude reakcije na koži (npr. multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, itd.)		neznana
	kožna preobčutljivost (npr. izpuščaj, pruritus, urtikarija)		občasni
	alopecija		redki
	občutljivost na svetlobo		redki
		preobčutljivostni sindrom ***	redki
		lihenoiden medikamentozni izpuščaj	zelo redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	boleznimi mišic (npr. mialgija, miozitis, mišični spazmi in šibkost)		občasni
	rabdomioliza z ledvično odpovedjo ali brez nje (glejte poglavje 4.4)		redki
		miopatija** imunsko pogojena nekrotizirajoča miopatija (glejte poglavje 4.4) tendinopatija	redki neznana
		pretrganje mišic	zelo redki
Motnje reprodukcije in dojk	spolna disfunkcija		občasni
		erektilna disfunkcija	neznana
		ginekomastija	zelo redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija	redki
Preiskave	zvišana raven homocisteina v krvi (glejte poglavje 4.4)*****		zelo pogosti
	zvišana raven sečnine v krvi		redki
		zvišana raven alkalne fosfataze v krvi	redki
		zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi	redki
		zvišana raven glikoziliranega hemoglobina	neznana
		zvišana raven glukoze v krvi	neznana

Opis izbranih neželenih učinkov

Pankreatitis

* V študiji FIELD, randomiziranem, s placebom kontroliranem preskušanju, opravljenem pri 9795 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, so ugotovili statistično značilno povečanje števila primerov pankreatitisa pri bolnikih, ki so prejeli fenofibrat, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (0,8 % v primerjavi z 0,5 %; p = 0,031).

Trombembolija

* V študiji FIELD so ugotovili statistično pomembno zvišanje pojavnosti pljučne embolije (0,7 % [32/4900 bolnikov] v skupini, ki je prejela placebo, v primerjavi z 1,1 % [53/4895 bolnikov] v skupini, ki je prejela fenofibrat; $p = 0,022$) in statistično neznačilno zvišanje pojavnosti globoke venske tromboze (1,0 % v skupini, ki je prejela placebo [48/4900 bolnikov], v primerjavi z 1,4 % v skupini, ki je prejela fenofibrat [67/4895 bolnikov]; $p=0,074$).

Miopatija

**V kliničnem preskušanju se je miopatija pogosto pojavljala pri bolnikih, ki so prejeli simvastatin 80 mg na dan, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli 20 mg/dan (1,0 % v primerjavi z 0,02 %).

Preobčutljivostni sindrom

*** V redkih primerih so poročali o preobčutljivostnem sindromu, ki je obsegal nekatere od naslednjih pojavov: angioedem, lupusu podoben sindrom, revmatična polimialgija, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopenija, eozinofilija, povečana hitrost sedimentacije eritrocitov (ESR), artritis in artralgijska, urtikarija, fotosenzitivnost, zvišana telesna temperatura, zardevanje, dispneja in slabo počutje.

Sladkorna bolezen

**** Sladkorna bolezen: Bolnike s tveganjem (raven glukoze na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM >30 kg/m², zvišane ravni trigliceridov, hipertenzija) je treba spremljati klinično in biokemijsko v skladu z veljavnimi smernicami.

Zvišana raven homocisteina v krvi

***** V študiji FIELD se je raven homocisteina v krvi bolnikov, zdravljenih s fenofibratom, v povprečju zvišala za 6,5 μ mol/l. Zvišanje je bilo po prekinitvi zdravljenja s fenofibratom reverzibilno.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravilo Cholib

Specifični antidot ni znan. Če sumite preveliko odmerjanje, je treba po potrebi zagotoviti simptomatično zdravljenje in ustrezne podporne ukrepe.

Fenofibrat

Obstajajo samo poročila o nepotrjenih primerih prevelikega odmerjanja fenofibrata. V večini primerov ni bilo navedenih simptomov prevelikega odmerjanja. Fenofibrata ni možno odstraniti s hemodializo.

Simvastatin

Obstajajo poročila o nekaj primerih prevelikega odmerjanja simvastatina. Največji uporabljen odmerek je bil 3,6 g. Vsi bolniki so okrevali brez posledic. Specifično zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja ne obstaja. V takšnem primeru je treba uvesti simptomatske in podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, zaviralci reduktaze HMG-CoA v kombinaciji z drugimi zdravili za spreminjanje serumske ravni lipidov, oznaka ATC: C10BA04

Mehanizem delovanja

Fenofibrat

Fenofibrat je derivat fibrinske kisline, katerega učinek spreminjanja ravni lipidov pri človeku naj bi posredovala aktivacija s peroksisomskim proliferatorjem aktiviranega receptorja tipa alfa (PPAR α).

Fenofibrat preko aktivacije PPAR α sproži tvorbo lipoproteinske lipaze in zmanjša tvorbo apoproteina CIII. Aktivacija PPAR α sproži tudi povečanje sinteze apoproteinov AI in AII.

Simvastatin

Simvastatin, ki je neaktiven lakton, se hidrolizira v jetrih v ustrezno aktivno betahidroksi kislino, ki močno zavira reduktazo HMG-CoA (3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA-reduktaza). Ta encim katalizira pretvorbo HMG-CoA v mevalonat, ki je zgodnja stopnja biosinteze holesterola, ki omejuje hitrost sinteze.

Zdravilo Cholib

Zdravilo Cholib vsebuje fenofibrat in simvastatin, ki imata različna načina delovanja, kot je opisano zgoraj.

Farmakodinamični učinki

Fenofibrat

Študije učinkovanja fenofibrata na lipoproteinske frakcije kažejo, da se ravni LDL-holesterola in VLDL-holesterola znižajo. Ravni HDL-holesterola se pogosto zvišajo. Ravni LDL- in VLDL-trigliceridov se znižajo. Skupni učinek je znižanje razmerja med lipoproteini nizke gostote in zelo nizke gostote ter lipoproteini visoke gostote.

Fenofibrat ima tudi urikozurični učinek, ki vodi do znižanja ravni sečne kisline za približno 25 %.

Simvastatin

Za simvastatin je dokazano znižanje normalnih in zvišanih ravni LDL-holesterola. LDL se tvori iz proteinov zelo nizke gostote (VLDL) in katabolizira predvsem preko visokoafinitetnega receptorja LDL. Mehanizem simvastatinovega učinka zniževanja ravni LDL morda obsega tako znižanje ravni VLDL-holesterola in indukcijo LDL receptorja, kar privede do zmanjšane tvorbe in povečanega katabolizma LDL-holesterola. Raven apolipoproteina B ravno tako bistveno upade med zdravljenjem s simvastatinom. Poleg tega simvastatin zmerno zviša HDL-holesterol in zniža plazemske ravni TG. Posledica teh sprememb je znižanje razmerij skupnega holesterola v primerjavi s HDL-holesterolom in LDL-holesterola v primerjavi s HDL-holesterolom.

Zdravilo Cholib

Učinki simvastatina in fenofibrata so dopolnjujejo.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo Cholib

V kliničnem programu so bile izvedene štiri ključne klinične študije. V 6-tedensko uvajalno fazo je bilo vključenih skupno 7.583 preiskovancev z mešano dislipidemijo. 2.474 preiskovancev iz te skupine je bilo naključno razporejenih v 24-tedensko zdravljenje, 1.237 preiskovancev je sočasno prejelo fenofibrat in simvastatin, 1.230 preiskovancev pa je prejelo samo statine.

Vsi preiskovanci so zdravilo prejeli zvečer.

Uporabljeni tip in odmerki statina:

		0. do 12. teden		12. do 24. teden	
Študija	6-tedensko uvajanje statina	Statinska monoterapija	Kombinacija fenofibrata in simvastatina	Statinska monoterapija	Kombinacija fenofibrata in simvastatina
0501	simvastatin 20 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 20 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg
0502	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg
0503	atorvastatin 10 mg	atorvastatin 10 mg	simvastatin 20 mg	atorvastatin 20 mg	simvastatin 40 mg
0504	pravastatin 40 mg	pravastatin 40 mg	simvastatin 20 mg	pravastatin 40 mg	simvastatin 40 mg

Zdravilo Cholib 145/40

V študiji 0502 so v 24-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja vrednotili stalni odmerek kombinacije fenofibrata in simvastatina in primerjalnega statina. Merilo primarne učinkovitosti je bila večja učinkovitost kombinacije fenofibrata 145 mg in simvastatina 40 mg v primerjavi s simvastatinom 40 mg pri znižanju TG in LDL-holesterola in zvišanju HDL-holesterola po 12 tednih.

Po 12 in 24 tednih se je zdravljenje s kombinacijo fenofibrata 145 mg in simvastatina 40 mg (F145/S40) izkazalo za učinkovitejše od zdravljenja s simvastatinom 40 mg (S40) pri znižanju TG in povišanju HDL-holesterola.

Kombinacija F145/S40 se je izkazala za učinkovitejšo v primerjavi z S40 pri znižanju LDL-holesterola le po 24 tednih; z neznatnega 1,2-odstotnega dodatnega znižanja LDL-holesterola po 12 tednih je po 24 tednih prišlo do statistično značilnega 7,2-odstotnega znižanja.

Odstotna sprememba TG, LDL-holesterola in HDL-holesterola po 12 in 24 tednih od izhodišča				
Celotna analiza vzorca preiskovancev				
Lipidni parameter (mmol/l)	Feno 145+simva 40 (N=221)	Simva 40 (N=219)	Primerjava zdravljenja*	P-vrednost
Po 12 tednih	Povprečna sprememba v % (SD)			
TG	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
LDL-holesterol	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
HDL-holesterol	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
Po 24 tednih	Povprečna sprememba v % (SD)			
TG	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
LDL-holesterol	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
HDL-holesterol	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

*Primerjavo zdravljenja sestavljata razlika med povprečjema najmanjših kvadratov za feno 145 + simva 40 in simva 40 ter pripadajoči 95-odstotni IZ.

Rezultati preiskovanih bioloških parametrov po 24 tednih so predstavljeni v spodnji preglednici. Pri F145/S40 so dokazali statistično boljšo učinkovitost pri vseh parametrih, razen pri zvišanju ApoA1.

ANCOVA (analiza kovariance) odstotne spremembe skupnega holesterola, ne-HDL-holesterola, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI in fibrinogena po 24 tednih od izhodišča – celotna analiza vzorca preiskovancev					
Parameter	Skupina zdravljenja	N	Povprečje (SD)*	Primerjava zdravljenja*	P-vrednost
Skupni holesterol (mmol/l)	fen 145 + simva 40 simva 40	213 203	-4,95 (18,59) 1,69 (20,45)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
Ne-HDL-holesterol (mmol/l)	fen 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)	fen 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)	fen 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	fen 145 + simva 40 simva 40	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
Fibrinogen* (g/l)	fen 145 + simva 40 simva 40	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

*Primerjavo zdravljenja sestavljata razlika med povprečjema najmanjših kvadratov za fen 145 + simva 40 in simva 40 ter pripadajoči 95-odstotni IZ. LS (povprečje najmanjših kvadratov) SD (standardni odklon)

Zdravilo Cholib 145/20

V študiji 0501 so v 24-tedenskem dvojno slepem obdobju vrednotili dva različna odmerka kombinacije fenofibrata in simvastatina v primerjavi s simvastatinom 40 mg. Primarno merilo učinkovitosti je bila boljša učinkovitost kombinacije fenofibrata 145 mg in simvastatina 20 mg v primerjavi s simvastatinom 40 mg pri znižanju TG in zvišanju HDL-holesterola ter neinferiornost pri znižanju LDL-holesterola po 12 tednih.

Povprečna odstotna sprememba po 12 tednih od izhodišča Celotna analiza vzorca preiskovancev				
Parameter	Feno 145+simva 20 (N=493) Povprečje (SD)	Simva 40 (N=505) Povprečje (SD)	Primerjava zdravljenja*	P-vrednost
TG (mmol/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
LDL-C (mmol/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	n.r.
HDL-holesterol (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
Skupni holesterol (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Ne-HDL-holesterol (mmol/l)	-9,79 (21,32)	-9,79 (20,14)	-0,11 (-2,61; 2,39)	0,931
Apo AI (g/l)	3,97 (13,15)	0,94 (13,03)	2,98 (1,42; 4,55)	<0,001
Apo B (g/l)	-6,52 (21,12)	-7,97 (17,98)	1,22 (-1,19; 3,63)	0,320
Apo B/Apo AI	-8,49 (24,42)	-7,94 (18,96)	-0,73 (-3,44; 1,97)	0,595
Fibrinogen (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

*Primerjava zdravljenja: razlika med povprečjema najmanjših kvadratov za fen 145 + simva 20 in simva 40 ter povezani 95-odstotni interval zaupanja

Po prvih 12 tednih se je zdravljenje s kombinacijo fenofibrata 145 mg in simvastatina 20 mg izkazalo za učinkovitejše od zdravljenja s simvastatinom 40 mg pri znižanju TG in povišanju HDL-holesterola, vendar ni izpolnjevalo meril za neinferiornost pri LDL-holesterolu. Zdravljenje s kombinacijo fenofibrata 145 mg s simvastatinom 20 mg je v primerjavi s simvastatinom 40 mg pokazalo statistično značilno učinkovitejše delovanje na zvišanje apoA1 in znižanje fibrinogena.

Podporna študija

Preskušanje za lipide Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) je bila randomizirana, s placebom kontrolirana študija 5518 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so bili zdravljeni s fenofibratom in simvastatinom. Zdravljenje s fenofibratom in simvastatinom ni pokazalo pomembnih razlik glede na zdravljenje samo s simvastatinom z vidika sestavljenega primarnega izida miokardnega infarkta brez smrtnega izida, možganske kapi brez smrtnega izida in smrti zaradi srčno-žilnih vzrokov (razmerje ogroženosti [RO] 0,92; 95-odstotni IZ 0,79-1,08, $p = 0,32$; absolutno zmanjšanje tveganja: 0,74 %). V vnaprej določeni podskupini dislipidemičnih bolnikov (in sicer osebe, ki so imele v izhodišču ravni HDL-holesterola v najnižjem tercilu [≤ 34 mg/dl ali 0,88 mmol/l] in ravni TG v najvišjem tercilu [≥ 204 mg/dl ali 2,3 mmol/l]) je zdravljenje s fenofibratom in simvastatinom pokazalo 31-odstotno zmanjšanje tveganja v primerjavi z zdravljenjem samo s simvastatinom z vidika sestavljenega primarnega izida (razmerje ogroženosti [RO] 0,69; 95-odstotni IZ 0,49-0,97, $p = 0,03$; absolutno zmanjšanje tveganja: 4,95 %). V drugi analizi vnaprej določene podskupine so ugotovili statistično pomembno interakcijo med zdravljenjem in spolom ($p = 0,01$), ki kaže morebitno korist zdravljenja s kombinacijo pri moških ($p = 0,037$), vendar možno večje tveganje za primarni izid pri ženskah, ki so se zdravile s kombinacijo, v primerjavi z zdravljenjem samo s simvastatinom ($p = 0,069$). V prej omenjeni podskupini bolnikov z dislipidemijo tega niso opazili, vendar tudi ni bilo jasnega dokaza koristi pri dislipidemičnih ženskah, ki so se zdravile s fenofibratom in simvastatinom, zato možnih škodljivih učinkov v tej podskupini ni mogoče izključiti.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Cholib za vse podskupine pediatrične populacije s kombinirano dislipidemijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Razmerja geometričnih sredin in 90-odstotni intervali zaupanja primerjave AUC, AUC(0-t) in C_{max} aktivnih presnovkov, fenofibrinske kisline in simvastatinske kisline, pri fiksni kombinaciji odmerkov v zdravilu Cholib 145 mg/20 mg tablete in pri sočasni uporabi ločenih tablet fenofibrata 145 mg in simvastatina 20 mg v kliničnem programu so bili znotraj 80- do 125-odstotnega bioekvivalenčnega intervala.

Geometrijska sredina najvišje ravni v plazmi (C_{max}) neaktivne matične spojine, simvastatina, je bila 2,7 ng/ml pri fiksni kombinaciji odmerkov v zdravilu Cholib 145 mg/20 mg tablete in 3,9 ng/ml pri sočasni uporabi ločenih tablet fenofibrata 145 mg in simvastatina 20 mg v kliničnem programu.

Razmerja geometričnih sredin in 90-odstotni intervali zaupanja primerjave plazemske izpostavljenosti (AUC in AUC (0-t)) simvastatinu pri uporabi fiksne kombinacije odmerkov v zdravilu Cholib 145 mg/20 mg tablete in pri sočasni uporabi ločenih tablet fenofibrata 145 mg in simvastatina 20 mg v kliničnem programu so bili znotraj 80- do 125-odstotnega bioekvivalenčnega intervala.

Absorpcija

Fenofibrat doseže najvišje ravni v plazmi (C_{max}) v 2 do 4 urah po peroralnem dajanju. Koncentracije v plazmi so med neprekinjenem zdravljenjem stabilne pri vseh osebah.

Fenofibrat ni vodotopen, zato ga je treba jemati s hrano, ki olajša absorpcijo. Uporaba mikroniziranega fenofibrata in tehnologije NanoCrystal® pri izdelavi tablet s 145 mg fenofibrata absorpcijo pospeši.

V nasprotju s prejšnjimi formulacijami fenofibrata sta najvišja raven v plazmi in skupna izpostavljenost pri tej formulaciji neodvisni od vnosa hrane.

V študiji učinka hrane na uporabo formulacije tablet s 145 mg fenofibrata pri zdravih moških in ženskah na tešče in po obroku z visoko vsebnostjo maščobe so ugotovili, da hrana ni vplivala na izpostavljenost (AUC in C_{max}) fenofibrinski kislini.

Zato se lahko fenofibrat v zdravilu Cholib vzame ne glede na obroke.

V študijah kinetike po dajanju enega odmerka in neprekinjenega zdravljenja so dokazali, da se zdravilo ne kopiči.

Simvastatin je neaktiven lakton, ki se in vivo hitro hidrolizira v ustrezno betahidroksi kislino, ki močno zavira reduktazo HMG-CoA. Hidroliza v glavnem poteka v jetrih, hidroliza v človeški plazmi pa je zelo počasna.

Simvastatin se dobro absorbira. V jetrih poteka obsežna ekstrakcija prvega prehoda. Ekstrakcija v jetrih je odvisna od jetnega krvnega obtoka. Jetra so primarno mesto delovanja aktivne oblike. Uporabnost betahidroksi kisline v sistemskem obtoku po peroralnem odmerku simvastatina je manj kot 5 % odmerka. Aktivni zaviralci dosežejo najvišje ravni v plazmi v približno 1 do 2 urah po dajanju simvastatina. Sočasni vnos hrane ne vpliva na absorpcijo.

Farmakokinetika enkratnega in večkratnih odmerkov simvastatina kaže, da se po večkratnih odmerkih zdravilo ne akumulira.

Porazdelitev

Fenofibrinska kislina je močno vezana na plazemski albumin (več kot 99 %).

Vezava simvastatina in njegovega aktivnega presnovka na beljakovine je > 95 %.

Biotransformacija in izločanje

Fenofibrat po peroralnem dajanju esteraze hitro hidrolizirajo v aktivni presnovek fenofibrinsko kislino. Nespremenjenega fenofibrata v plazmi ne zaznamo. Fenofibrat ni substrat CYP 3A4. Do jetrna mikrosomske presnove ne prihaja.

Zdravilo se v glavnem izloča v urin. Praktično ves odmerek zdravila se izloči v 6 dneh. Fenofibrat se v glavnem izloča v obliki fenofibrinske kisline in njenega glukuronidnega konjugata. Pri starostnikih navidezni skupni plazemski očistek fenofibrinske kisline ni spremenjen.

V študijah kinetike po dajanju enega odmerka in neprekinjenega zdravljenja so dokazali, da se zdravilo ne kopiči. Fenofibrinske kisline ni mogoče odstraniti s hemodializo.

Povprečna plazemski razpolovni čas: plazemski razpolovni čas odstranjevanja fenofibrinske kisline je približno 20 ur.

Simvastatin je substrat CYP 3A4 in izločevalnega prenašalca BCRP. Hepatociti aktivno privzemajo simvastatin skozi transporter OATP1B1. Poglavitni presnovki simvastatina v človeški plazmi so betahidroksi kislina in še štirje drugi aktivni presnovki. Po dajanju peroralnega odmerka radioaktivno označenega simvastatina človeku se v 96 urah 13 % radioaktivnosti izloči v urinu, 60 % radioaktivnosti pa v blatu. Količina, ki je jo zaznamo v blatu, predstavlja ekvivalente absorbiranega zdravila, izločenega v žolču, ter neabsorbirano zdravilo. Razpolovni čas presnovka betahidroksi kisline je po intravenskem injiciranju v povprečju 1,9 ure. V urinu se v obliki zaviralcev v povprečju izloči samo 0,3 % intravenskega odmerka.

Učinke večkratnega dajanja fenofibrata na farmakokinetiko enkratnega ali večkratnih odmerkov simvastatina so preučevali na zdravih osebah v dveh manjših študijah (n=12), ki jima je sledila večja študija (n=85).

V eni od študij se je pri kombinaciji enkratnega odmerka simvastatina 40 mg in večkratnega dajanja fenofibrata 160 mg vrednost AUC simvastatinske kisline (SVK), glavnega aktivnega presnovka simvastatina, zmanjšala za 42 % (90-odstotni IZ 24 %–56 %). V drugi študiji [Bergman in sod., 2004] je večkratno sočasno dajanje simvastatina 80 mg in fenofibrata 160 mg zmanjšalo vrednost AUC SVK za 36 % (90-odstotni IZ 30 %–42 %). V večji študiji so po večkratnem sočasnem dajanju simvastatina 40 mg in fenofibrata 145 mg zvečer opazili 21-odstotno zmanjšanje AUC SVK (90-odstotni IZ 14 %–27 %). To ni bilo pomembno drugače od 29-odstotnega zmanjšanja AUC SVK

(90-odstotni IZ 22 %–35 %), ki so ga opazili, ko so zdravili dajali z razmakom 12 ur: simvastatin 40 mg zvečer in fenofibrat 145 zjutraj.

Morebitnega učinka fenofibrata na druge aktivne presnovke simvastatina niso preučevali. Natančen mehanizem medsebojnega delovanja ni znan. Pri razpoložljivih kliničnih podatkih učinek na znižanje LDL-holesterola ni bil pomembno drugačen od monoterapije s simvastatinom, po tem ko je bil LDL-holesterol pred uvedbo zdravljenja s kombinacijo obvladan.

Večkratno dajanje simvastatina 40 ali 80 mg, kar je največji registrirani odmerek, ni imelo učinka na plazemske ravni fenofibrinske kisline v dinamičnem ravnovesju.

Posebne populacije

Nosilci alela c.521T>C gena SLCO1B1 imajo manjšo aktivnost OATP1B1. V primerjavi z bolniki, ki imajo najpogostejši genotip (TT), je povprečna izpostavljenost (AUC) glavnega aktivnega presnovka, simvastatinske kisline, 120 % pri heterozigotnih nosilcih (CT) alela C in 221 % pri homozigotnih (CC) nosilcih. V populaciji Evropejcev ima alel C pogostnost 18 %. Pri bolnikih s polimorfizmom SLCO1B1 obstaja tveganje za povečano izpostavljenost simvastatinu, ki lahko privede do zvečanega tveganja za rabdomiolizo (glejte poglavje 4.4.).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predkliničnih študij fiksne kombinacije odmerkov v zdravilu Cholib niso izvedli.

Fenofibrat

V študijah akutne toksičnosti niso ugotovili pomembnih informacij o specifični toksičnosti fenofibrata.

V trimesečni peroralni neklinični študiji fenofibrinske kisline, aktivnega presnovka fenofibrata, na podganah so opazili toksičnost za skeletne mišice (zlasti tiste z veliko počasnih oksidativnih miofibril tipa I) in degeneracijo srca, anemijo in znižano telesno maso pa so ugotovili pri ≥ 50 -kratni človeški izpostavljenosti za skeletno toksičnost in pri >15 -kratniku za kardiomiokard toksičnost.

Pri psih, ki so bili 3 mesece izpostavljeni 7-kratniku klinične vrednosti AUC, so se pojavili reverzibilne razjede in erozije v prebavilih.

Rezultati študij mutagenosti fenofibrat so bili negativni.

Pri podganah in miših so se v študijah karcinogenosti pojavili tumorji v jetrih, ki jih pripisujejo proliferaciji peroksisomov. Te spremembe so specifične za glodavce in jih niso odkrili pri drugih živalskih vrstah pri primerljivih odmerkih. Ta pojav ni pomemben pri terapevtski uporabi pri človeku.

Študije, opravljene pri miših, podganah in kuncih, niso pokazale nikakršnih teratogenih učinkov. Toksični učinki na plod so bili pri živalih ugotovljeni pri odmerkih v razponu toksičnosti pri materi. Pri velikih odmerkih so opazili podaljšanje gestacije in težave pri kotitvi.

Učinka na plodnost niso zaznali tudi v nekliničnih študijah učinkov fenofibrata na razmnoževanje. Vendar so v študiji toksičnosti ponavljajočih se odmerkov fenofibrinske kisline pri mladih psih ugotovili reverzibilno hipospermijo in testikularno vakuolizacijo ter nezrelost jajčnikov.

Simvastatin

Na osnovi običajnih živalskih študij farmakodinamike, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala z vidika farmakološkega mehanizma ni pričakovati drugih tveganj za bolnika. Pri največjih odmerkih, ki jih še prenašajo podgane in kunci, simvastatin ni povzročil malformacij ploda, učinka na plodnost, reprodukcijsko funkcijo ali neonatalni razvoj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

butilhidroksianizol (E320),
laktoza monohidrat,
natrijev lavrilsulfat,
predgelirani škrob (koruzni),
natrijev dokusat,
saharoza,
citronska kislina monohidrat (E330),
hipromeloza (E464),
krospovidon (E1202),
magnezijev stearat (E572),
silicizirana mikrokristalna celuloza (sestavljena iz mikrokristalne celuloze in brezvodnega koloidnega silicijevega dioksida),
askorbinska kislina (E300).

Filmska obloga:

polivinilalkohol, delno hidroliziran (E1203),
titanov dioksid (E171),
smukec (E553b),
lecitin (sojin (E322)),
ksantanski gumi (E415),
rdeči železov oksid (E172),
rumeni železov oksid (E172),
sončno rumeno FCF (E110).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti Alu/Alu
Velikosti pakiranja: 10, 30 in 90 filmsko obloženih tablet.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Healthcare Limited

Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/866/001-002

EU/1/13/866/005

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 26. avgust 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 16. maja 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Cholib 145 mg/40 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 145 mg fenofibrata in 40 mg simvastatina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 194,7 mg laktoze (v obliki monohidrata), 145 mg saharoze, 0,8 mg lecitina (pridobljenega iz soje (E322)).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta).

Ovalna, bikonveksna, opečnato rdeča filmsko obložena tableta s posnetimi robovi in napisom 145/40 na eni strani. Premer tablete je približno 19,3 x 9,3 mm, tehta pa približno 840 mg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Cholib je indicirano kot pomožna terapija k dieti in telesni vadbi pri bolnikih z velikim tveganjem srčno-žilnih bolezni z mešano dislipidemijo za zmanjšanje ravni trigliceridov in zvišanje ravni HDL-holesterola, če so ravni LDL-holesterola primerno obvladane z ustreznim odmerkom simvastatina v monoterapiji.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Cholib je treba ustrezno zdraviti sekundarne vzroke hiperlipidemije, kot so neobvladovana sladkorna bolezen tipa 2, hipotiroidizem, nefrotski sindrom, disproteinemija, obstruktivna jetrna bolezen, farmakološko zdravljenje (kot so peroralni estrogeni) in alkoholizem. Bolniki morajo preiti na standardno dieto za zniževanje holesterola in trigliceridov, ki jo morajo nadaljevati tudi med zdravljenjem.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena tableta na dan. Izogibati se je treba uživanju grenivkega soka (glejte poglavje 4.5).

Odziv na zdravljenje je treba spremljati z določanjem ravni lipidov v serumu (skupni holesterol (TC), LDL-holesterol, trigliceridi (TG)).

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Prilagoditev odmerka ni potrebna. Priporoča se običajni odmerek, razen v primeru zmanjšane delovanja ledvic z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m², kjer je uporaba zdravila Cholib kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Zdravilo Cholib je kontraindicirano pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično insuficienco, ki imajo ocenjeno hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m² (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo Cholib je treba uporabljati previdno pri bolnikih z blago ledvično insuficienco, ki imajo ocenjeno hitrost glomerulne filtracije od 60 do 89 ml/min/1,73 m² (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Zdravilo Cholib ni bilo preučeno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter, zato je v tej populaciji kontraindicirano (glejte poglavje 4.3.).

Pediatrična populacija

Zdravilo Cholib je kontraindicirano pri otrocih in mladostnikih do 18 let (glejte poglavje 4.3).

Sočasno zdravljenje

Pri bolnikih, ki sočasno z zdravilom Cholib jemljejo zdravila, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir, odmere simvastatina ne sme presegati 20 mg/dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Način uporabe

Vsako tableto je treba pogoltniti celo s kozarcem vode. Tablet se ne sme drobiti ali žvečiti. Tablete se lahko vzamejo s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini, arašide, sojo ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte tudi poglavje 4.4)
- Znana alergija na svetlobo ali fototoksična reakcija med zdravljenjem s fibrati ali ketoprofenom
- Aktivna jetrna bolezen ali nepojasnjeno trajno zvišanje ravni transaminaz v serumu
- Znana bolezen žolčnika
- Kronični ali akutni pankreatitis z izjemo akutnega pankreatitisa zaradi hude hipertrigliceridemije
- Zmerna do huda ledvična insuficienca (ocenjena hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²)
- Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 (zdravil, ki za približno 5- krat ali več povečajo AUC) (npr. itakonazola, ketokonazola, posakonazola, vorikonazola, zaviralcev proteaze HIV (npr. nelfinavirja), boceprevirja, telaprevirja, eritromicina, klaritromicina, telitromicina, nefazodona in zdravil, ki vsebujejo kobicistat) (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
- Sočasna uporaba gemfibrozila, ciklosporina ali danazola (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
- Sočasno jemanje glekaprevirja, pibrentasvirja, elbasvirja ali grazoprevirja (glejte poglavje 4.5)
- Pediatrična populacija (starost do 18 let)
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6)
- Anamneza miopatije in/ali rabdomiolize pri jemanju statinov in/ali fibratov ali potrjeno zvišanje ravni kreatin-fosfokinaze nad 5-kratnik zgornje normalne meje (ULN) pri prejšnjem zdravljenju s statini (glejte poglavje 4.4)
- Sočasno zdravljenje z amiodaronom, verapamilom, amlodipinom ali diltiazemom (glejte poglavje 4.5)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Mišičje

Po dajanju učinkovin za nižanje ravni lipidov, kot so fibrati in statini, so zabeležili primere toksičnosti za skeletne mišice, vključno z redkimi primeri rabdomiolize z ledvično odpovedjo in brez nje. Za tveganje za miopatijo pri uporabi statinov in fibratov je znano, da je odvisno od odmerka vsake komponente in od narave fibrata.

Zmanjšana funkcija transportnih proteinov

Zmanjšano delovanje transportnih proteinov OATP v jetrih lahko zveča sistemsko izpostavljenost simvastatinu in zveča tveganje za miopatijo in rabdomiolizo. Zmanjšano delovanje je lahko posledica zaviranja pri medsebojnem delovanju z drugimi zdravili (npr. ciklosporin) ali pri bolnikih, ki so nosilci genotipa SLCO1B1 c.521T>C. Bolniki z alelom gena SLCO1B1 (c.521T>C), ki nosi zapis za manj

aktiven protein OATP1B1, imajo večjo sistemsko izpostavljenost simvastatinu in večje tveganje za miopatijo. Tveganje za miopatijo, povezano z večjim odmerkom simvastatina (80 mg) je na splošno (brez genetskega testiranja) približno 1 %. Na osnovi rezultatov preskušanja SEARCH imajo homozigotni nosilci alela C (imenovanega tudi CC), zdravljeni z 80 mg, 15-odstotno tveganje za miopatijo v enem letu, tveganje pri heterozigotnih nosilcih alela C (CT) pa je 1,5 %. Tveganje pri bolnikih z najpogostejšim genotipom (TT) je 0,3 % (glejte poglavje 5.2).

Imunsko pogojena nekrotizirajoča miopatija (IMNM)

Redko so poročali o imunsko pogojeni nekrotizirajoči miopatiji (immune-mediated necrotizing myopathy – IMNM), avtoimunske miopatiji, povezani z uporabo statinov. Za IMNM so značilni oslabelelost proksimalnih mišic in povišana vrednost serumske kreatin kinaze, ki kljub ukinitvi zdravljenja s statini ne izzvenita; pozitivno protitelo anti-HMG CoA reduktaze; biopsija mišic, ki kaže nekrotizirajočo miopatijo in izboljšanje z imunosupresivnimi zdravili. Morda bo potrebno dodatno živčnomišično in serološko testiranje. Morda bo potrebno zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili. Pred uvedbo drugega statina skrbno premislite o tveganju za IMNM. Če začnete zdravljenje z drugim statinom, spremljajte znake in simptome IMNM.

Ukrepi za zmanjšanje tveganja miopatije, ki jo povzroči medsebojno delovanje zdravil

Tveganje toksičnosti za mišičje se lahko poveča, če se zdravilo Cholib daje z drugim fibratom, statinom, niacinom, fusidno kislino ali drugimi specifičnimi snovmi (za specifične interakcije glejte poglavje 4.5). Zdravniki, ki načrtujejo kombinirano terapijo z zdravilom Cholib in lipide modificirajočimi odmerki (≥ 1 g/dan) niacina (nikotinske kisline) ali zdravili, ki vsebujejo niacin, morajo skrbno pretehtati možne koristi in tveganja ter natančno spremljati bolnike glede znakov in simptomov mišičnih bolečin, občutljivosti ali šibkosti, zlasti v prvih mesecih zdravljenja in po povečanju odmerka enega ali drugega zdravila.

Pri sočasni uporabi simvastatina z močnimi zaviralci (CYP) 3A4 se pomembno poveča tveganje miopatije in rabdomiolize (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Simvastatin je substrat izločevalnega prenašalca proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP). Sočasno zdravljenje z zdravili, ki so zaviralci BCRP (npr. elbasvir in grazoprevir), lahko zviša koncentracijo simvastatina v plazmi in poveča tveganje miopatije, zato je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka simvastatina glede na predpisani odmerek. Študije sočasnega dajanja elbasvirja in grazoprevirja ter simvastatina niso bile izvedene, kljub temu pa odmerek simvastatina pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir, ne sme presegati 20 mg na dan (glejte poglavje 4.5).

Tveganje za miopatijo je povečano zaradi visokih ravni zaviralne aktivnosti HMG-CoA-reduktaze v plazmi (tj. zvišane ravni simvastatina in simvastatinske kisline v plazmi), kar je deloma lahko posledica medsebojnega delovanja zdravil, ki vplivajo na presnovo simvastatina in/ali poti prenašalcev (glejte poglavje 4.5).

Zdravila Cholib ne smete dajati sočasno s fusidno kislino. Obstajajo poročila o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli statin v kombinaciji s fusidno kislino (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, kjer je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je treba zdravljenje s statini v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Bolnikom je treba naročiti, da v primeru mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Zdravljenje s statini se lahko nadaljuje sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline. V izjemnih okoliščinah, kadar je potrebno daljše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. za zdravljenje hujših okužb, se potreba po sočasnem dajanju zdravila Cholib in fusidne kisline ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

Meritve kreatin-kinaze

Kreatin-kinaze ne merite po naporni telesni vadbi ali v prisotnosti katerega koli morebitnega drugega vzroka zvišanja ravni kreatin-kinaze, saj to zelo oteži interpretacijo. Če so ravni kreatin-kinaze v

izhodišču pomembno zvišane (> 5-kratnik ULN), jih je treba ponovno določiti 5 do 7 dni kasneje za potrditev rezultatov.

Pred zdravljenjem

Vse bolnike, ki začnejo zdravljenje ali po zvišanju odmerka simvastatina, je treba seznanimi s tveganjem za miopatijo. Naročiti jim je treba, da čimprej sporočijo nepojasnjeno mišično bolečino, občutljivost ali šibkost.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z dejavniki nagnjenosti k rabdomiolizi. Za določitev referenčne izhodiščne vrednosti je treba izmeriti raven kreatin-kinaze pred začetkom zdravljenja v naslednjih primerih:

- Starejši bolniki ≥ 65 let
- Ženske bolnice
- Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic
- Neobvladan hipotiroidizem
- Hipoalbuminemija
- Dedne mišične bolezni v osebni ali družinski anamnezi
- Toksičnost za mišičje pri uporabi statina ali fibrata v anamnezi
- Zloraba alkohola

V teh primerih je treba pretehtati tveganje zdravljenja v primerjavi z možno koristjo. Priporočljivo je klinično spremljanje.

Za določitev referenčne izhodiščne vrednosti je treba izmeriti raven kreatin-fosfokinaze. Priporočeno je klinično spremljanje.

Če se je pri bolniku prej pojavila mišična bolezen med zdravljenjem s fibratom ali statinom, je treba zdravljenje z drugim predstavnikom tega razreda zdravil uvesti s previdnostjo. Če so ravni kreatin-kinaze pomembno zvišane v izhodišču (> 5-kratnik ULN), zdravljenja ne smete uvesti.

Če zaradi kakšnega drugega vzroka sumite na miopatijo, je treba zdravljenje prekiniti.

Zdravljenje z zdravilom Cholib je treba začasno prekiniti nekaj dni pred načrtovanim velikim kirurškim posegom ali če se nepričakovano pojavi pomembno bolezensko ali kirurško stanje.

Jetrne bolezni

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s simvastatinom ali fenofibratom, so ugotovili zvišane ravni transaminaz. V večini primerov so bila ta zvišanja prehodne narave, manj pomembna in asimptomatska, brez potrebe po prekinitvi zdravljenja.

Ravni transaminaz je treba začeti spremljati pred uvedbo zdravljenja, nato pa jih določati vsake 3 mesece v prvih 12 mesecih zdravljenja in redno še naprej. Pozornost je treba posvetiti bolnikom, pri katerih se zvišajo ravni transaminaz. Zdravljenje je treba prekiniti, če se ravni aspartat-aminotransferaze (AST), ki jo imenujejo tudi serumska glutamat-oksalacetat transaminaza (SGOT), in alanin-aminotransferaze (ALT), ki jo imenujejo tudi serumska glutamat-piruvat transaminaza (SGPT), zvišajo na več kot 3-kratnik zgornje meje normalnega razpona.

Če se pojavijo simptomi, ki nakazujejo hepatitis (npr. zlatenica, srbenje), in diagnozo potrdijo laboratorijske preiskave, je treba zdravljenje z zdravilom Cholib prekiniti.

Zdravilo Cholib je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki uživajo večje količine alkohola.

Pankreatitis

Poročali so o pankreatitisu pri bolnikih, ki jemljejo fenofibrat (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Ta pojav lahko predstavlja neučinkovitost pri bolnikih s hudo hipertrigliceridemijo, inducirano zvišanje

encimov trebušne slinavke ali pojav, ki je posledica nastanka žolčnega kamna ali grudice, ki zapre skupni žolčni vod.

Delovanje ledvic

Zdravilo Cholib je kontraindicirano pri zmerno do hudo okvarjenem delovanju ledvic (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo Cholib je treba uporabljati previdno pri bolnikih z blago ledvično insuficienco, ki imajo ocenjeno hitrost glomerulne filtracije od 60 do 89 ml/min/1,73 m² (glejte poglavje 4.2).

Poročali so o reverzibilnih zvišanih serumskih ravni kreatinina pri bolnikih, ki se zdravijo samo s fenofibratom ali pri sočasnem jemanju fenofibrata in statinov. Zvišane serumske ravni kreatinina so bile ponavadi stabilne skozi čas in ni dokazov za stalno povečevanje teh ravni pri dolgotrajnem zdravljenju. Po prekinitvi zdravljenja so se običajno vrstile na izhodiščno vrednost.

V kliničnih preskušanjih je imelo zvišano raven kreatinina za več kot 30 µmol/l nad izhodiščno vrednostjo 10 % bolnikov, ki so sočasno prejeli fenofibrat in simvastatin, in 4,4 % bolnikov, ki so prejeli samo statin. Klinično pomembno zvišanje ravni kreatinina nad > 200 µmol/l je imelo 0,3 % bolnikov, ki so sočasno prejeli obe zdravili.

Zdravljenje je treba prekiniti, kadar je raven kreatinina 50 % nad zgornjo mejo normalne vrednosti. Priporočljivo je, da ravni kreatinina določate prve 3 mesece po uvedbi zdravljenja in redno še naprej.

Intersticijska pljučna bolezen

Poročali so o primerih intersticijske pljučne bolezni pri sočasni uporabi določenih statinov in fenofibrata, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Bolezen se kaže z dispnejo, neproduktivnim kašljem in poslabšanjem splošnega zdravja (utrujenost, izguba telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če pri bolniku sumite na intersticijsko pljučno bolezen, je treba zdravljenje z zdravilom Cholib prekiniti.

Sladkorna bolezen

Nekateri podatki nakazujejo, da statini kot razred zdravil zvišajo raven glukoze v krvi, pri določenih bolnikih z visokim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni pa lahko povzročijo hiperglikemijo, ki zahteva uradno obravnavo sladkorne bolezni. To tveganje pa ne odtehta zaradi statinov zmanjšane tveganja za bolezni žil, zato ne sme biti razlog za prekinitev zdravljenja s statini. Bolnike s tveganjem (raven glukoze na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM >30 kg/m², zvišane ravni trigliceridov, hipertenzija) je treba spremljati klinično in biokemijsko v skladu z veljavnimi smernicami.

Vensko-trombembolični dogodki

V študiji FIELD so ugotovili statistično značilno povečanje pojavnosti pljučne embolije (0,7 % v skupini, ki je prejela placebo, v primerjavi z 1,1 % v skupini, ki je prejela fenofibrat; p=0,022) in statistično neznačilno zvišanje pojavnosti globoke venske tromboze (1,0 % v skupini, ki je prejela placebo (48/4900 bolnikov), v primerjavi z 1,4 % v skupini, ki je prejela fenofibrat (67/4895 bolnikov); p=0,074). Povečano tveganje venskih trombotičnih dogodkov je lahko povezano z zvišanjem ravni homocisteina, ki je dejavnik tveganja za trombozo in z drugimi neodkritimi dejavniki. Klinični pomen tega ni jasen. Zato je potrebna previdnost pri bolnikih s pljučno embolijo v anamnezi.

Miastenija gravis

V nekaj primerih so poročali, da statini na novo povzročijo ali poslabšajo predhodno obstoječo miastenijo gravis ali očesno miastenijo (glejte poglavje 4.8). V primeru poslabšanja simptomov je treba uporabo zdravila Cholib prekiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

Pomožne snovi

Ker to zdravilo vsebuje laktozo, bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati.

Ker to zdravilo vsebuje saharozo, bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkljivostjo saharaze-izomaltaze, tega zdravila ne smejo jemati.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Cholib niso izvedli.

Interakcije, ki se nanašajo na posamezni učinkovini

Zaviralci CYP 3A4

Simvastatin je substrat citokroma P450 3A4.

Več mehanizmov lahko prispeva k morebitnemu medsebojnemu delovanju z zaviralci HMG-CoA-reduktaze. Zdravila ali pripravki rastlinskega izvora, ki zavirajo določene encime (npr. CYP3A4) in/ali poti prenašalcev (npr. OATP1B), lahko povečajo koncentracije simvastatina in/ali simvastatinske kisline v plazmi ter povečajo tveganje za miopatijo/rabdomiolizo.

Močni zaviralci citokroma P450 3A4 povečajo tveganje za miopatijo in rabdomiolizo zaradi povečanja koncentracije zaviralne aktivnosti HMG-CoA-reduktaze v plazmi med zdravljenjem s simvastatinom. Takšni zaviralci so itraconazol, ketokonazol, posakonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, zaviralci proteaze HIV (npr. nelfinavir), kobicistat in nefazodon.

Kombiniranje z itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, zaviralci proteaze HIV (npr. nelfinavirjem), kobicistatom, eritromicinom, klaritromicinom, telitromicinom in nefazodonom je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Če se zdravljenju z itraconazolom, ketokonazolom, posakonazolom, eritromicinom, klaritromicinom ali telitromicinom ni mogoče izogniti, je treba med terapijo zdravljenje z zdravilom Cholib začasno prekiniti. Previdnost je potrebna pri kombiniranju zdravila Cholib in določenih drugih manj močnih zaviralcev CYP 3A4: flukonazol, verapamil ali diltiazem (glejte poglavja 4.3 in 4.4).

Glejte navodila za predpisovanje vseh sočasno uporabljenih zdravil, da se boste dobili več informacij o morebitnem medsebojnem delovanju teh zdravil s simvastatinom in/ali o možnosti spreminjanja encimov ali prenašalcev, dobili pa boste tudi več informacij o morebitnih prilagoditvah odmerkov in režimov.

Danazol

Pri sočasni uporabi danazola in simvastatina se poveča tveganje za miopatijo in rabdomiolizo. Pri bolnikih, ki jemljejo danazol, odmerek simvastatina ne sme preseči 10 mg na dan. Zato je sočasna uporaba zdravila Cholib in danazola kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Ciklosporin

Pri sočasni uporabi ciklosporina in simvastatina se poveča tveganje za miopatijo/rabdomiolizo. Čeprav mehanizem ni popolnoma pojasnjen, so dokazali, da ciklosporin poveča plazemsko izpostavljenost (AUC) simvastatinski kislini, verjetno delno zaradi zaviranja CYP 3A4 in prenašalca OATP-1B1. Ker odmerek simvastatina pri bolnikih, ki jemljejo ciklosporin, ne sme preseči 10 mg na dan, je sočasna uporaba zdravila Cholib in ciklosporina kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Amiodaron, amlodipin, diltiazem in verapamil

Pri sočasni uporabi amiodarona, amlodipina, diltiazema ali verapamila s simvastatinom v odmerku 40 mg na dan se poveča tveganje za miopatijo in rabdomiolizo.

V kliničnem preskušanju so o miopatiji poročali pri 6 % bolnikov, ki so prejeli simvastatin 80 mg in amiodaron, in pri 0,4 % bolnikov, ki so prejeli samo simvastatin 80 mg.

Sočasna uporaba amlodipina in simvastatina privede do 1,6-kratnega povečanja izpostavljenosti simvastatinski kislini.

Sočasna uporaba diltiazema in simvastatina privede do 2,7-kratnega povečanja izpostavljenosti simvastatinski kislini, verjetno zaradi zaviranja CYP 3A4.

Sočasna uporaba verapamila in simvastatina privede do 2,3-kratnega povečanja plazemske izpostavljenosti simvastatinski kislini, verjetno delno zaradi zaviranja CYP 3A4.

Zato pri bolnikih, ki jemljejo amiodaron, amlodipin, diltiazem ali verapamil, odmerek zdravila Cholib ne sme preseči 145 mg/20 mg na dan.

Zaviralci proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP)

Sočasno dajanje zdravil, ki so zaviralci BCRP, vključno z zdravili, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir, lahko zviša koncentracijo simvastatina v plazmi in poveča tveganje miopatije (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Drugi statini in fibrati

Gemfibrozil poveča AUC simvastatinske kisline za 1,9-krat, morda zaradi zaviranja glukuronidacijske poti. Pri sočasni uporabi gemfibrozila in simvastatina se pomembno poveča tveganje za miopatijo in rabdomiolizo. Tveganje za rabdomiolizo se poveča tudi pri sočasni uporabi drugih fibratov ali statinov. Zato je sočasna uporaba zdravila Cholib in gemfibrozila, drugih fibratov ali statinov kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Niacin (nikotinska kislina)

Primere miopatije/rabdomiolize so povezali s sočasno uporabo statinov in niacina (nikotinske kisline) v lipide modificirajočih odmerkih (≥ 1 g/dan), čeprav lahko niacin in statini povzročijo miopatijo tudi pri samostojni uporabi.

Zdravniki, ki načrtujejo kombinirano terapijo z zdravilom Cholib in lipide modificirajočimi odmerki (≥ 1 g/dan) niacina (nikotinske kisline) ali zdravili, ki vsebujejo niacin, morajo skrbno pretehtati možne koristi in tveganja ter natančno spremljati bolnike glede znakov in simptomov mišičnih bolečin, občutljivosti ali šibkosti, zlasti v prvih mesecih zdravljenja in po povečanju odmerka enega ali drugega zdravila.

Fusidna kislina

Pri sočasni sistemski uporabi fusidne kisline in statinov se lahko poveča tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo. Sočasno dajanje te kombinacije lahko zviša plazemske koncentracije obeh zdravil. Mehanizem tega medsebojnega delovanja (ali gre za farmakodinamiko, farmakokinetiko ali oboje) še ni znan. Obstajajo poročila o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo.

Če je zdravljenje s fusidno kislino nujno, je treba zdravljenje z zdravilom Cholib v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. (Glejte tudi poglavje 4.4).

Grenivkin sok

Grenivkin sok zavira CYP 3A4. Sočasen vnos velikih količin grenivkega soka (več kot 1 liter dnevno) in simvastatina privede do 7-kratnega povečanja plazemske izpostavljenosti simvastatinski kislini. Vnos 240 ml grenivkega soka zjutraj in simvastatina zvečer privede do 1,9-kratnega povečanja plazemske izpostavljenosti simvastatinski kislini. Uživanju grenivkega soka med zdravljenjem z zdravilom Cholib se je zato treba izogniti.

Kolhicin

Poročali so o miopatiji in rabdomiolizi pri sočasni uporabi kolhicina in simvastatina pri bolnikih z ledvično insuficienco. Zato je priporočljivo natančno spremljanje bolnikov, ki jemljejo kolhicin in zdravilo Cholib.

Antagonisti vitamina K

Fenofibrat in simvastatin povečata učinke antagonistov vitamina K in lahko povečata tveganje za krvavitve. Priporočljivo je, da se odmerek teh peroralnih antikoagulantov na začetku zdravljenja zmanjša za približno tretjino in nato postopoma po potrebi prilagodi glede na spremljanje INR (internacionalno normalizirano razmerje). Vrednost INR je treba določiti pred uvedbo zdravila Cholib. Na začetku zdravljenja pa je treba vrednost INR določati dovolj pogosto, da se preprečijo pomembne spremembe vrednosti INR. Ko dosežete stabilno vrednost INR, jo lahko spremljate v presledkih, ki se običajno priporočajo za bolnike, ki prejemajo te peroralne antikoagulate. Če odmerek zdravila Cholib spremenite ali zdravljenje prekinete, spet izvedite ta postopek. Zdravljenje z zdravilom Cholib ni bilo povezano s krvavitvami pri bolnikih, ki ne jemljejo antikoagulantov.

Glitazoni

Poročali so o določenih primerih reverzibilnega paradoksalnega znižanja ravni HDL-holesterola pri sočasni uporabi fenofibrata in glitazonov. Zato je priporočljivo spremljati HDL-holesterol, če se zdravilo Cholib uporablja sočasno z glitazonom, in ukiniti eno od zdravil, če je raven HDL-holesterola prenizka.

Rifampicin

Ker je rifampicin močan induktor CYP 3A4, ki moti presnovo simvastatina, lahko pri bolnikih, ki se dolgotrajno zdravijo z rifampicinom (npr. zdravljenje tuberkuloze), učinkovitost simvastatina upade. Pri sočasni uporabi rifampicina se je pri zdravih prostovoljcih plazemska izpostavljenost simvastatinski kislini zmanjšala za 93 %.

Učinki na farmakokinetiko drugih zdravil

Fenofibrat in simvastatin nista zaviralca ali induktorja CYP 3A4. Zato za zdravilo Cholib ne pričakujemo učinka na plazemske koncentracije snovi, ki se presnavljajo s CYP 3A4.

Fenofibrat in simvastatin nista zaviralca CYP 2D6, CYP 2E1 ali CYP 1A2. Fenofibrat je blag do zmeren zaviralec CYP 2C9 in šibek zaviralec CYP 2C19 in CYP 2A6.

Priporočljivo je, da se bolnike, ki sočasno uporabljajo zdravilo Cholib in zdravila, ki se presnavljajo s CYP 2C19, CYP 2A6 in zlasti CYP 2C9 z ozkim terapevtskim indeksom, natančno spremlja in se jim po potrebi prilagodi odmerek teh zdravil.

Interakcija med simvastatinom in fenofibratom.

Učinke večkratnega dajanja fenofibrata na farmakokinetiko enojnega ali večkratnih odmerkov simvastatina so preučevali na zdravih osebah v dveh manjših študijah (n=12), ki jima je sledila večja študija (n=85).

V eni od študij se je pri kombinaciji enkratnega odmerka simvastatina 40 mg in večkratnega dajanja fenofibrata 160 mg vrednost AUC simvastatinske kisline (SVK), glavnega aktivnega presnovka simvastatina, zmanjšala za 42 % (90-odstotni IZ 24 %–56 %). V drugi študiji [Bergman in sod., 2004] je večkratno sočasno dajanje simvastatina 80 mg in fenofibrata 160 mg zmanjšalo vrednost AUC SVK za 36 % (90-odstotni IZ 30 %–42 %). V večji študiji so po večkratnem sočasnem dajanju simvastatina 40 mg in fenofibrata 145 mg zvečer opazili 21-odstotno zmanjšanje AUC SVK (90-odstotni IZ 14 %–27 %). To ni bilo pomembno drugače od 29-odstotnega zmanjšanja AUC SVK (90-odstotni IZ 22 %–35 %), ki so ga opazili, ko so zdravlili dajali z razmakom 12 ur: simvastatin 40 mg zvečer in fenofibrat 145 zjutraj.

Morebitnega učinka fenofibrata na druge aktivne presnovke simvastatina niso preučevali.

Natančen mehanizem medsebojnega delovanja ni znan. Pri razpoložljivih kliničnih podatkih učinek na znižanje LDL-holesterola ni bil pomembno drugačen od monoterapije s simvastatinom po tem, ko je bil LDL-holesterol pred uvedbo zdravljenja s kombinacijo obvladan.

Večkratno dajanje simvastatina 40 ali 80 mg, kar je največji registrirani odmerek, ni imelo učinka na plazemske ravni fenofibrinske kisline v dinamičnem ravnovesju.

Priporočila za predpisovanje zdravil, ki lahko privedejo do interakcij, so povzeta v spodnji preglednici (glejte tudi poglavja 4.2 in 4.3).

Zdravila, ki lahko privedejo do interakcij	Priporočila za predpisovanje
Močni zaviralci CYP 3A4: Itrakonazol Ketokonazol Flukonazol Posakonazol Eritromicin Klaritromicin Telitromicin Zaviralci proteaze HIV (npr. nelfinavir) Nefazodon Kobicistat	Kontraindicirani z zdravilom Cholib.
Danazol Ciklosporin	Kontraindicirani z zdravilom Cholib.
Gemfibrozil, drugi statini in fibrati	Kontraindicirani z zdravilom Cholib.
Amiodaron Verapamil Diltiazem Amlodipin	Kontraindicirani z zdravilom Cholib 145 mg/40 mg.
Elbasvir Grazoprevir	Kontraindicirani z zdravilom Cholib 145 mg/40 mg.
Glekaprevir Pibrentasvir	Kontraindicirani z zdravilom Cholib.
Niacin (nikotinska kislina) ≥ 1 g/dan	Ne uporabljajte z zdravilom Cholib, razen če klinična korist odtehta tveganje. Bolnike spremljajte za znake in simptome mišičnih bolečin, občutljivosti ali šibkosti.
Fusidna kislina	Bolnike je treba natančno spremljati. Preučiti je treba potrebo po začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Cholib.
Grenivkin sok	Med zdravljenjem z zdravilom Cholib se mu je treba izogibati.
Antagonisti vitamina K	Prilagodite odmere teh peroralnih antikoagulantov glede na spremljanje INR.
Glitazoni	Spremljajte HDL-holesterol in prekinite eno od terapij (glitazon ali zdravilo Cholib), če je raven HDL-holesterol prenizka.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Cholib

Ker je simvastatin med nosečnostjo kontraindiciran (glejte nadaljevanje), je zdravilo Cholib kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Fenofibrat

Ni zadostnih podatkov o uporabi fenofibrata pri nosečnicah. Študije pri živalih so pokazale embriotoksične učinke odmerkov v razponu toksičnosti pri materi (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zato se sme fenofibrat uporabljati med nosečnostjo šele po natančni preučitvi razmerja med koristnimi učinki in potencialnimi tveganji.

Simvastatin

Simvastatin je kontraindiciran med nosečnostjo. Varnosti pri nosečnicah še niso ugotovili. Zdravljenje matere s simvastatinom lahko zniža plodove ravni mevalonata, ki je prekurzor v biosintezi holesterola. Zaradi tega se simvastatin ne sme uporabljati pri nosečnicah, ženskah, ki želijo zanositi, ali ženskah, ki sumijo, da so noseče. Zdravljenje s simvastatinom je treba začasno prekiniti za čas nosečnosti ali do izključitve nosečnosti.

Dojenje

Ni znano, ali se fenofibrat, simvastatin in/ali njuni presnovki izločajo v materino mleko pri človeku. Zato je uporaba zdravila Cholib med dojenjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Pri živalih so ugotovili reverzibilne vplive na plodnost (glejte poglavje 5.3). Kliničnih podatkov o plodnosti pri uporabi zdravila Cholib ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Fenofibrat ne vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

V obdobju trženja simvastatina so poročali o redkih primerih omotice. Ta neželeni učinek je treba upoštevati pri vožnji in upravljanju s stroji med zdravljenjem z zdravilom Cholib.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje navedeni neželeni učinki med zdravljenjem z zdravilom Cholib so zvišana raven kreatinina v krvi, okužba zgornjih dihal, zvišano število trombocitov, gastroenteritis in zvišana raven alanin-aminotransferaze.

Preglednica neželenih učinkov

V štirih dvojno slepih kliničnih preskušanjih, ki so trajala 24 tednov, je 1237 bolnikov sočasno prejelo fenofibrat in simvastatin. V združeni analizi teh štirih preskušanj je bila stopnja prekinitve zaradi neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem, 5,0 % (51 preiskovancev od 1012) po 12 tednih zdravljenja s fenofibratom in simvastatinom 145 mg/20 mg na dan in 1,8 % (4 preiskovanci od 225) po 12 tednih zdravljenja s fenofibratom in simvastatinom 145 mg/40 mg na dan.

Neželeni učinki, ki so se pojavili med zdravljenjem bolnikov, ki so sočasno prejeli fenofibrat in simvastatin, so v nadaljevanju navedeni po organskih sistemih in pogostnosti.

Neželeni učinki zdravila Cholib so v skladu s tem, kar je znanega o obeh zdravilnih učinkovinah: fenofibratu in simvastatinu.

Pogostnosti neželenih učinkov so razvrščene glede na naslednje: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki, ki so ugotovljeni pri sočasni uporabi fenofibrata in simvastatina (Cholib)

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal, gastroenteritis	pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zvišano število trombocitov	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana raven alanin-aminotransferaze	pogosti

Bolezni kože in podkožja	dermatitis in ekcem	občasni
Preiskave	zvišana raven kreatinina v krvi (glejte poglavji 4.3 in 4.4)	zelo pogosti

Opis izbranih neželenih učinkov

Zvišana raven kreatinina v krvi: zvišano raven kreatinina za več kot 30 µmol/l nad izhodiščno vrednostjo je imelo 10 % bolnikov, ki so sočasno prejeli fenofibrat in simvastatin, in 4,4 % bolnikov, ki so prejeli samo statin. Klinično pomembno zvišanje ravni kreatinina nad >200 µmol/l je imelo 0,3 % bolnikov, ki so sočasno prejeli obe zdravili.

Dodatne informacije o posameznih učinkovinah v fiksni kombinaciji odmerkov

V nadaljevanju so navedeni dodatni neželeni učinki, ki so povezani z uporabo zdravil, ki vsebujejo simvastatin ali fenofibrat, in so bili ugotovljeni v kliničnih preskušanjih ali v obdobju trženja zdravila, ki se lahko pojavijo pri uporabi zdravila Cholib. Kategorije pogostnosti temeljijo na podatkih, ki so razpoložljivi iz povzetkov glavnih značilnosti zdravil v EU, ki vsebujejo simvastatin in fenofibrat.

Organski sistem	Neželeni učinki (fenofibrat)	Neželeni učinki (simvastatin)	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	znižana raven hemoglobina zmanjšano število levkocitov		redki
		anemija	redki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost		redki
		anafilaksija	zelo redki
Presnovne in prehranske motnje		sladkorna bolezen****	neznana
Psihiatrične motnje		nespečnost	zelo redki
		motnje spanja, vključno z nočnimi morami, depresija	neznana
Bolezni živčevja	glavobol		občasni
		parestezija, omotica, periferna nevropatija	redki
		motnje spomina/izguba spomina	redki
		miastenija gravis	neznana
Očesne bolezni		zamegljen vid, okvara vida	redki
		očesna miastenija	neznana
Žilne bolezni	tromboembolija (pljučna embolija, globoka venska tromboza)*		občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		intersticijska pljučna bolezen	neznana
Bolezni prebavil	znaki in simptomi v prebavilih (kot so trebušne bolečine, siljenje na bruhanje, bruhanje, driska, vetrovi)		pogosti
	pankreatitis*		redki
		zaprtje, dispepsija	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana raven transaminaz		pogosti
	holelitiaza		občasni
	zapleti holelitiaze (npr. holecistitis, holangitis,		neznana

Organski sistem	Neželeni učinki (fenofibrat)	Neželeni učinki (simvastatin)	Pogostnost
	žolčna kolika itn.)		
		zvišana raven gama-glutamilttransferaze	redki
		hepatitis/zlatenica jetrna odpoved	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	hude reakcije na koži (npr. multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, itd.)		neznana
	kožna preobčutljivost (npr. izpuščaj, pruritus, urtikarija)		občasni
	alopecija		redki
	občutljivost na svetlobo		redki
		preobčutljivostni sindrom ***	redki
		lihenoiden medikamentozni izpuščaj	zelo redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolezni mišic (npr. mialgija, miozitis, mišični spazmi in šibkost)		občasni
	rabdomioliza z ledvično odpovedjo ali brez nje (glejte poglavje 4.4)		redki
		miopatija** imunsko pogojena nekrotizirajoča miopatija (glejte poglavje 4.4.) tendinopatija	redki neznana
		pretrganje mišic	zelo redki
Motnje reprodukcije in dojk	spolna disfunkcija		občasni
		erektilna disfunkcija	neznana
		ginekomastija	zelo redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija	redki
Preiskave	zvišana raven homocisteina v krvi (glejte poglavje 4.4)*****		zelo pogosti
	zvišana raven sečnine v krvi		redki
		zvišana raven alkalne fosfataze v krvi	redki
		zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi	redki
		zvišana raven glikoziliranega hemoglobina	neznana
		zvišana raven glukoze v krvi	neznana

Opis izbranih neželenih učinkov

Pankreatitis

* V študiji FIELD, randomiziranem, s placebom kontroliranem preskušanju, opravljenem pri 9795 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, so ugotovili statistično značilno povečanje števila

primerov pankreatitisa pri bolnikih, ki so prejeli fenofibrat, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (0,8 % v primerjavi z 0,5 %; $p = 0,031$).

Tromboembolija

* V študiji FIELD so ugotovili statistično pomembno zvišanje pojavnosti pljučne embolije (0,7 % [32/4900 bolnikov] v skupini, ki je prejela placebo, v primerjavi z 1,1 % [53/4895 bolnikov] v skupini, ki je prejela fenofibrat; $p = 0,022$) in statistično neznačilno zvišanje pojavnosti globoke venske tromboze (1,0 % v skupini, ki je prejela placebo [48/4900 bolnikov], v primerjavi z 1,4 % v skupini, ki je prejela fenofibrat [67/4895 bolnikov]; $p=0,074$).

Miopatija

**V kliničnem preskušanju se je miopatija pogosto pojavljala pri bolnikih, ki so prejeli simvastatin 80 mg na dan, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli 20 mg/dan (1,0 % v primerjavi z 0,02 %).

Preobčutljivostni sindrom

*** V redkih primerih so poročali o preobčutljivostnem sindromu, ki je obsegal nekatere od naslednjih pojavov: angioedem, lupusu podoben sindrom, revmatična polimialgija, dermatomiozitis, vaskulitis, trombocitopenija, eozinofilija, povečana hitrost sedimentacije eritrocitov (ESR), artritis in artralgijska, urtikarija, fotosenzitivnost, zvišana telesna temperatura, zardevanje, dispneja in slabo počutje.

Sladkorna bolezen

**** Sladkorna bolezen: Bolnike s tveganjem (raven glukoze na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM >30 kg/m², zvišane ravni trigliceridov, hipertenzija) je treba spremljati klinično in biokemijsko v skladu z veljavnimi smernicami.

Zvišana raven homocisteina v krvi

***** V študiji FIELD se je raven homocisteina v krvi bolnikov, zdravljenih s fenofibratom, v povprečju zvišala za 6,5 $\mu\text{mol/l}$. Zvišanje je bilo po prekinitvi zdravljenja s fenofibratom reverzibilno.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravilo Cholib

Specifični antidot ni znan. Če sumite preveliko odmerjanje, je treba po potrebi zagotoviti simptomatično zdravljenje in ustrezne podporne ukrepe.

Fenofibrat

Obstajajo samo poročila o nepotrjenih primerih prevelikega odmerjanja fenofibrata. V večini primerov ni bilo navedenih simptomov prevelikega odmerjanja. Fenofibrata ni možno odstraniti s hemodializo.

Simvastatin

Obstajajo poročila o nekaj primerih prevelikega odmerjanja simvastatina. Največji uporabljen odmerek je bil 3,6 g. Vsi bolniki so okrevali brez posledic. Specifično zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja ne obstaja. V takšnem primeru je treba uvesti simptomatske in podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, zaviralci reduktaze HMG-CoA v kombinaciji z drugimi zdravili za spreminjanje serumske ravni lipidov, oznaka ATC: C10BA04

Mehanizem delovanja

Fenofibrat

Fenofibrat je derivat fibrinske kisline, katerega učinek spreminjanja ravni lipidov pri človeku naj bi posredovala aktivacija s peroksisomskim proliferatorjem aktiviranega receptorja tipa alfa (PPAR α).

Fenofibrat preko aktivacije PPAR α sproži tvorbo lipoproteinske lipaze in zmanjša tvorbo apoproteina CIII. Aktivacija PPAR α sproži tudi povečanje sinteze apoproteinov AI in AII.

Simvastatin

Simvastatin, ki je neaktiven lakton, se hidrolizira v jetrih v ustrezno aktivno betahidroksi kislino, ki močno zavira reduktazo HMG-CoA (3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA-reduktaza). Ta encim katalizira pretvorbo HMG-CoA v mevalonat, ki je zgodnja stopnja biosinteze holesterola, ki omejuje hitrost sinteze.

Zdravilo Cholib

Zdravilo Cholib vsebuje fenofibrat in simvastatin, ki imata različna načina delovanja, kot je opisano zgoraj.

Farmakodinamični učinki

Fenofibrat

Študije učinkovanja fenofibrata na lipoproteinske frakcije kažejo, da se ravni LDL-holesterola in VLDL-holesterola znižajo. Ravni HDL-holesterola se pogosto zvišajo. Ravni LDL- in VLDL-trigliceridov se znižajo. Skupni učinek je znižanje razmerja med lipoproteini nizke gostote in zelo nizke gostote ter lipoproteini visoke gostote.

Fenofibrat ima tudi urikozurični učinek, ki vodi do znižanja ravni sečne kisline za približno 25 %.

Simvastatin

Za simvastatin je dokazano znižanje normalnih in zvišanih ravni LDL-holesterola. LDL se tvori iz proteinov zelo nizke gostote (VLDL) in katabolizira predvsem preko visokoafinitetnega receptorja LDL. Mehanizem simvastatinovega učinka zniževanja ravni LDL morda obsega tako znižanje ravni VLDL-holesterola in indukcijo LDL receptorja, kar privede do zmanjšane tvorbe in povečanega katabolizma LDL-holesterola. Raven apolipoproteina B ravno tako bistveno upade med zdravljenjem s simvastatinom. Poleg tega simvastatin zmerno zviša HDL-holesterol in zniža plazemske ravni TG. Posledica teh sprememb je znižanje razmerij skupnega holesterola v primerjavi s HDL-holesterolom in LDL-holesterola v primerjavi s HDL-holesterolom.

Zdravilo Cholib

Učinki simvastatina in fenofibrata so dopolnjujejo.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo Cholib

V kliničnem programu so bile izvedene štiri ključne klinične študije. V 6-tedensko uvajalno fazo je bilo vključenih skupno 7.583 preiskovancev z mešano dislipidemijo. 2.474 preiskovancev iz te skupine je bilo naključno razporejenih v 24-tedensko zdravljenje, 1.237 preiskovancev je sočasno

prejemalo fenofibrat in simvastatin, 1.230 preiskovancev pa je prejemalo samo statine. Vsi preiskovanci so zdravilo prejemali zvečer.

Uporabljeni tip in odmerek statina:

		0. do 12. teden		12. do 24. teden	
Študija	6-tedensko uvajanje statina	Statinska monoterapija	Kombinacija fenofibrata in simvastatina	Statinska monoterapija	Kombinacija fenofibrata in simvastatina
0501	simvastatin 20 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 20 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg
0502	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg
0503	atorvastatin 10 mg	atorvastatin 10 mg	simvastatin 20 mg	atorvastatin 20 mg	simvastatin 40 mg
0504	pravastatin 40 mg	pravastatin 40 mg	simvastatin 20 mg	pravastatin 40 mg	simvastatin 40 mg

Zdravilo Cholib 145/40

V študiji 0502 so v 24-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja vrednotili stalni odmerek kombinacije fenofibrata in simvastatina in primerjalnega statina. Merilo primarne učinkovitosti je bila večja učinkovitost kombinacije fenofibrata 145 mg in simvastatina 40 mg v primerjavi s simvastatinom 40 mg pri znižanju TG in LDL-holesterola in zvišanju HDL-holesterola po 12 tednih.

Po 12 in 24 tednih se je zdravljenje s kombinacijo fenofibrata 145 mg in simvastatina 40 mg (F145/S40) izkazalo za učinkovitejše od zdravljenja s simvastatinom 40 mg (S40) pri znižanju TG in povišanju HDL-holesterola.

Kombinacija F145/S40 se je izkazala za učinkovitejšo v primerjavi z S40 pri znižanju LDL-holesterola le po 24 tednih; z neznačilnega 1,2-odstotnega dodatnega znižanja LDL-holesterola po 12 tednih je po 24 tednih prišlo do statistično značilnega 7,2-odstotnega znižanja.

Odstotna sprememba TG, LDL-holesterola in HDL-holesterola po 12 in 24 tednih od izhodišča Celotna analiza vzorca preiskovancev				
Lipidni parameter (mmol/l)	Feno 145+simva 40 (N=221)	Simva 40 (N=219)	Primerjava zdravljenja*	P-vrednost
Po 12 tednih	Povprečna sprememba v % (SD)			
TG	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
LDL-holesterol	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
HDL-holesterol	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
Po 24 tednih	Povprečna sprememba v % (SD)			
TG	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
LDL-holesterol	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
HDL-holesterol	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

*Primerjavo zdravljenja sestavljata razlika med povprečjema najmanjših kvadratov za feno 145 + simva 40 in simva 40 ter pripadajoči 95-odstotni IZ.

Rezultati preiskovanih bioloških parametrov po 24 tednih so predstavljeni v spodnji preglednici. Pri F145/S40 so dokazali statistično boljšo učinkovitost pri vseh parametrih, razen pri zvišanju ApoA1.

ANCOVA (analiza kovariance) odstotne spremembe skupnega holesterola, ne-HDL-holesterola, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI in fibrinogena po 24 tednih od izhodišča – celotna analiza vzorca preiskovancev					
Parameter	Skupina zdravljenja	N	Povprečje (SD)*	Primerjava zdravljenja*	P-vrednost
Skupni holesterol (mmol/l)	fen 145 + simva 40 simva 40	213 203	-4,95 (18,59) 1,69 (20,45)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
Ne-HDL-holesterol (mmol/l)	fen 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)	fen 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)	fen 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	fen 145 + simva 40 simva 40	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
Fibrinogen* (g/l)	fen 145 + simva 40 simva 40	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

*Primerjavo zdravljenja sestavljata razlika med povprečjema najmanjših kvadratov za fen 145 + simva 40 in simva 40 ter pripadajoči 95-odstotni IZ. LS (povprečje najmanjših kvadratov) SD (standardni odklon)

Zdravilo Cholib 145/20

V študiji 0501 so v 24-tedenskem dvojno slepem obdobju vrednotili dva različna odmerka kombinacije fenofibrata in simvastatina v primerjavi s simvastatinom 40 mg. Primarno merilo učinkovitosti je bila boljša učinkovitost kombinacije fenofibrata 145 mg in simvastatina 20 mg v primerjavi s simvastatinom 40 mg pri znižanju TG in zvišanju HDL-holesterola ter neinferiornost pri znižanju LDL-holesterola po 12 tednih.

Povprečna odstotna sprememba po 12 tednih od izhodišča Celotna analiza vzorca preiskovancev				
Parameter	Feno 145+simva 20 (N=493) Povprečje (SD)	Simva 40 (N=505) Povprečje (SD)	Primerjava zdravljenja*	P-vrednost
TG (mmol/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
LDL-C (mmol/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	n.r.
HDL-holesterol (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
Skupni holesterol (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Ne-HDL-holesterol (mmol/l)	-9,79 (21,32)	-9,79 (20,14)	-0,11 (-2,61; 2,39)	0,931
Apo AI (g/l)	3,97 (13,15)	0,94 (13,03)	2,98 (1,42; 4,55)	<0,001
Apo B (g/l)	-6,52 (21,12)	-7,97 (17,98)	1,22 (-1,19; 3,63)	0,320
Apo B/Apo AI	-8,49 (24,42)	-7,94 (18,96)	-0,73 (-3,44; 1,97)	0,595
Fibrinogen (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

*Primerjava zdravljenja: razlika med povprečjema najmanjših kvadratov za fen 145 + simva 20 in simva 40 ter povezani 95-odstotni interval zaupanja

Po prvih 12 tednih se je zdravljenje s kombinacijo fenofibrata 145 mg in simvastatina 20 mg izkazalo za učinkovitejše od zdravljenja s simvastatinom 40 mg pri znižanju TG in povišanju HDL-holesterola, vendar ni izpolnjevalo meril za neinferiornost pri LDL-holesterolu. Zdravljenje s kombinacijo fenofibrata 145 mg s simvastatinom 20 mg je v primerjavi s simvastatinom 40 mg pokazalo statistično značilno učinkovitejše delovanje na zvišanje apoA1 in znižanje fibrinogena.

Podporna študija

Preskušanje za lipide Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) je bila randomizirana, s placebom kontrolirana študija 5518 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so bili zdravljeni s fenofibratom in simvastatinom. Zdravljenje s fenofibratom in simvastatinom ni pokazalo pomembnih razlik glede na zdravljenje samo s simvastatinom z vidika sestavljenega primarnega izida miokardnega infarkta brez smrtnega izida, možganske kapi brez smrtnega izida in smrti zaradi srčno-žilnih vzrokov (razmerje ogroženosti [RO] 0,92; 95-odstotni IZ 0,79-1,08, $p = 0,32$; absolutno zmanjšanje tveganja: 0,74 %). V vnaprej določeni podskupini dislipidemičnih bolnikov (in sicer osebe, ki so imele v izhodišču ravni HDL-holesterola v najnižjem tercilu [≤ 34 mg/dl ali 0,88 mmol/l] in ravni TG v najvišjem tercilu [≥ 204 mg/dl ali 2,3 mmol/l]) je zdravljenje s fenofibratom in simvastatinom pokazalo 31-odstotno zmanjšanje tveganja v primerjavi z zdravljenjem samo s simvastatinom z vidika sestavljenega primarnega izida (razmerje ogroženosti [RO] 0,69; 95-odstotni IZ 0,49-0,97, $p = 0,03$; absolutno zmanjšanje tveganja: 4,95 %). V drugi analizi vnaprej določene podskupine so ugotovili statistično pomembno interakcijo med zdravljenjem in spolom ($p = 0,01$), ki kaže morebitno korist zdravljenja s kombinacijo pri moških ($p = 0,037$), vendar možno večje tveganje za primarni izid pri ženskah, ki so se zdravile s kombinacijo, v primerjavi z zdravljenjem samo s simvastatinom ($p = 0,069$). V prej omenjeni podskupini bolnikov z dislipidemijo tega niso opazili, vendar tudi ni bilo jasnega dokaza koristi pri dislipidemičnih ženskah, ki so se zdravile s fenofibratom in simvastatinom, zato možnih škodljivih učinkov v tej podskupini ni mogoče izključiti.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Cholib za vse podskupine pediatrične populacije s kombinirano dislipidemijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Razmerja geometričnih sredin in 90-odstotni intervali zaupanja primerjave AUC, AUC(0-t) in C_{max} fenofibrinske kisline, simvastatina in simvastatinske kisline pri fiksni kombinaciji odmerkov v zdravilu Cholib 145 mg/40 mg tablete in pri sočasni uporabi ločenih tablet fenofibrata 145 mg in simvastatina 40 mg v kliničnem programu so bili znotraj 80- do 125-odstotnega bioekvivalenčnega intervala.

Absorpcija

Fenofibrat doseže najvišje ravni v plazmi (C_{max}) v 2 do 4 urah po peroralnem dajanju. Koncentracije v plazmi so med neprekinjenem zdravljenjem stabilne pri vseh osebah.

Fenofibrat ni vodotopen, zato ga je treba jemati s hrano, ki olajša absorpcijo. Uporaba mikroniziranega fenofibrata in tehnologije NanoCrystal® pri izdelavi tablet s 145 mg fenofibrata absorpcijo pospeši.

V nasprotju s prejšnjimi formulacijami fenofibrata sta najvišja raven v plazmi in skupna izpostavljenost pri tej formulaciji neodvisni od vnosa hrane.

V študiji učinka hrane na uporabo formulacije tablet s 145 mg fenofibrata pri zdravih moških in ženskah na tešče in po obroku z visoko vsebnostjo maščobe so ugotovili, da hrana ni vplivala na izpostavljenost (AUC in C_{max}) fenofibrinski kislini.

Zato se lahko fenofibrat v zdravilu Cholib vzame ne glede na obroke.

V študijah kinetike po dajanju enega odmerka in neprekinjenega zdravljenja so dokazali, da se zdravilo ne kopiči.

Simvastatin je neaktiven lakton, ki se in vivo hitro hidrolizira v ustrezno betahidroksi kislino, ki močno zavira reduktazo HMG-CoA. Hidroliza v glavnem poteka v jetrih, hidroliza v človeški plazmi pa je zelo počasna.

Simvastatin se dobro absorbira. V jetrih poteka obsežna ekstrakcija prvega prehoda. Ekstrakcija v jetrih je odvisna od jetrnega krvnega obtoka. Jetra so primarno mesto delovanja aktivne oblike. Uporabnost betahidroksi kisline v sistemskem obtoku po peroralnem odmerku simvastatina je manj kot 5 % odmerka. Aktivni zaviralci dosežejo najvišje ravni v plazmi v približno 1 do 2 urah po dajanju simvastatina. Sočasni vnos hrane ne vpliva na absorpcijo.

Farmakokinetika enkratnega in večkratnih odmerkov simvastatina kaže, da se po večkratnih odmerkih zdravilo ne akumulira.

Porazdelitev

Fenofibrinska kislina je močno vezana na plazemski albumin (več kot 99 %). Vezava simvastatina in njegovega aktivnega presnovka na beljakovine je > 95 %.

Biotransformacija in izločanje

Fenofibrat po peroralnem dajanju esteraze hitro hidrolizirajo v aktivni presnovek fenofibrinsko kislino. Nespremenjenega fenofibrata v plazmi ne zaznamo. Fenofibrat ni substrat CYP 3A4. Do jetrna mikrosomske presnove ne prihaja.

Zdravilo se v glavnem izloča v urin. Praktično ves odmerek zdravila se izloči v 6 dneh. Fenofibrat se v glavnem izloča v obliki fenofibrinske kisline in njenega glukuronidnega konjugata. Pri starostnikih navidezni skupni plazemski očistek fenofibrinske kisline ni spremenjen.

V študijah kinetike po dajanju enega odmerka in neprekinjenega zdravljenja so dokazali, da se zdravilo ne kopiči. Fenofibrinske kisline ni mogoče odstraniti s hemodializo.

Povprečna plazemski razpolovni čas: plazemski razpolovni čas odstranjevanja fenofibrinske kisline je približno 20 ur.

Simvastatin je substrat CYP 3A4 in izločevalnega prenašalca BCRP. Hepatociti aktivno privzemajo simvastatin skozi transporter OATP1B1. Poglavitni presnovki simvastatina v človeški plazmi so betahidroksi kislina in še štirje drugi aktivni presnovki. Po dajanju peroralnega odmerka radioaktivno označenega simvastatina človeku se v 96 urah 13 % radioaktivnosti izloči v urinu, 60 % radioaktivnosti pa v blatu. Količina, ki je jo zaznamo v blatu, predstavlja ekvivalente absorbiranega zdravila, izločenega v žolču, ter neabsorbirano zdravilo. Razpolovni čas presnovka betahidroksi kisline je po intravenskem injiciranju v povprečju 1,9 ure. V urinu se v obliki zaviralcev v povprečju izloči samo 0,3 % intravenskega odmerka.

Učinke večkratnega dajanja fenofibrata na farmakokinetiko enkratnega ali večkratnih odmerkov simvastatina so preučevali na zdravih osebah v dveh manjših študijah (n=12), ki jima je sledila večja študija (n=85).

V eni od študij se je pri kombinaciji enkratnega odmerka simvastatina 40 mg in večkratnega dajanja fenofibrata 160 mg vrednost AUC simvastatinske kisline (SVK), glavnega aktivnega presnovka simvastatina, zmanjšala za 42 % (90-odstotni IZ 24 %–56 %). V drugi študiji [Bergman in sod., 2004] je večkratno sočasno dajanje simvastatina 80 mg in fenofibrata 160 mg zmanjšalo vrednost AUC SVK za 36 % (90-odstotni IZ 30 %–42 %). V večji študiji so po večkratnem sočasnem dajanju simvastatina 40 mg in fenofibrata 145 mg zvečer opazili 21-odstotno zmanjšanje AUC SVK (90-odstotni IZ 14 %–27 %). To ni bilo pomembno drugače od 29-odstotnega zmanjšanja AUC SVK (90-odstotni IZ 22 %–35 %), ki so ga opazili, ko so zdravi dajali z razmakom 12 ur: simvastatin 40 mg zvečer in fenofibrat 145 zjutraj.

Morebitnega učinka fenofibrata na druge aktivne presnovke simvastatina niso preučevali.

Natančen mehanizem medsebojnega delovanja ni znan. Pri razpoložljivih kliničnih podatkih učinek na znižanje LDL-holesterola ni bil pomembno drugačen od monoterapije s simvastatinom, po tem ko je bil LDL-holesterol pred uvedbo zdravljenja s kombinacijo obvladan.

Večkratno dajanje simvastatina 40 ali 80 mg, kar je največji registrirani odmerek, ni imelo učinka na plazemske ravni fenofibrinske kisline v dinamičnem ravnovesju.

Posebne populacije

Nosilci alela c.521T>C gena SLCO1B1 imajo manjšo aktivnost OATP1B1. V primerjavi z bolniki, ki imajo najpogostejši genotip (TT) je povprečna izpostavljenost (AUC) glavnega aktivnega presnovka, simvastatinske kisline, 120 % pri heterozigotnih nosilcih (CT) alela C in 221 % pri homozigotnih (CC) nosilcih. V populaciji Evropejcev ima alel C pogostnost 18 %. Pri bolnikih s polimorfizmom SLCO1B1 obstaja tveganje za povečano izpostavljenost simvastatinu, ki lahko privede do zvečanega tveganja za rabdomiolizo (glejte poglavje 4.4.).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predkliničnih študij fiksne kombinacije odmerkov v zdravlilu Cholib niso izvedli.

Fenofibrat

V študijah akutne toksičnosti niso ugotovili pomembnih informacij o specifični toksičnosti fenofibrata.

V trimesečni peroralni neklinični študiji fenofibrinske kisline, aktivnega presnovka fenofibrata, na podganah so opazili toksičnost za skeletne mišice (zlasti tiste z veliko počasnih oksidativnih miofibril tipa I) in degeneracijo srca, anemijo in znižano telesno maso pa so ugotovili pri ≥ 50 -kratni človeški izpostavljenosti za skeletno toksičnost in pri >15 -kratniku za kardiomiotoksičnost.

Pri psih, ki so bili 3 mesece izpostavljeni 7-kratniku klinične vrednosti AUC, so se pojavili reverzibilne razjede in erozije v prebavilih.

Rezultati študij mutagenosti fenofibrat so bili negativni.

Pri podganah in miših so se v študijah karcinogenosti pojavili tumorji v jetrih, ki jih pripisujejo proliferaciji peroksisomov. Te spremembe so specifične za glodavce in jih niso odkrili pri drugih živalskih vrstah pri primerljivih odmerkih. Ta pojav ni pomemben pri terapevtski uporabi pri človeku.

Študije, opravljene pri miših, podganah in kuncih, niso pokazale nikakršnih teratogenih učinkov. Toksični učinki na plod so bili pri živalih ugotovljeni pri odmerkih v razponu toksičnosti pri materi. Pri velikih odmerkih so opazili podaljšanje gestacije in težave pri kotitvi.

Učinka na plodnost niso zaznali tudi v nekliničnih študijah učinkov fenofibrata na razmnoževanje. Vendar so v študiji toksičnosti ponavljajočih se odmerkov fenofibrinske kisline pri mladih psih ugotovili reverzibilno hipospermijo in testikularno vakuolizacijo ter nezrelost jajčnikov.

Simvastatin

Na osnovi običajnih živalskih študij farmakodinamike, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala z vidika farmakološkega mehanizma ni pričakovati drugih tveganj za bolnika. Pri največjih odmerkih, ki jih še prenašajo podgane in kunci, simvastatin ni povzročil malformacij ploda, učinka na plodnost, reprodukcijsko funkcijo ali neonatalni razvoj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

butilhidroksianizol (E320),
laktoza monohidrat,
natrijev lavrilsulfat,
predgelirani škrob (koruzni),
natrijev dokusat,
saharoza,
citronska kislina monohidrat (E330),
hipromeloza (E464),
krospovidon (E1202),
magnezijev stearat (E572),
silicizirana mikrokristalna celuloza (sestavljena iz mikrokristalne celuloze in brezvodnega koloidnega silicijevega dioksida),
askorbinska kislina (E300).

Filmska obloga:

polivinilalkohol, delno hidroliziran (E1203),
titanov dioksid (E171),
smukec (E553b),
lecitin (sojin (E322)),
ksantanski gumi (E415),
rdeči železov oksid (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti Alu/Alu
Velikosti pakiranja: 10, 30 in 90 filmsko obloženih tablet.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart

Dublin 15
Dublin
Irska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 26. avgust 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 16. maja 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet. Zatem jih mora predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 145 mg fenofibrata in 20 mg simvastatina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje: laktozo, saharozo, lecitin (sojin (E322)), barvilo sončno rumeno FCF (E110).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irska

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/13/866/001 10 filmsko obloženih tablet
EU/1/13/866/002 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/13/866/005 90 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Cholib 145 mg/20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Cholib 145 mg/20 mg tablete
fenofibrat/simvastatin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 145 mg fenofibrata in 40 mg simvastatina

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje: laktozo, saharozo, lecitin (sojin (E322)).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irska

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/13/866/003 10 filmsko obloženih tablet
EU/1/13/866/004 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/13/866/006 90 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Cholib 145 mg/40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Cholib 145 mg/40 mg tablete
fenofibrat/simvastatin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatis

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Cholib 145 mg/20 mg filmsko obložene tablete

fenofibrat/simvastatin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Cholib in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Cholib
3. Kako jemati zdravilo Cholib
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Cholib
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Cholib in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Cholib vsebuje dve učinkovini: fenofibrat (ki spada v skupino „fibratov“) in simvastatin (ki spada v skupino „statinov“). Obe učinkovini se uporabljata za nižanje ravni skupnega holesterola, „slabega“ holesterola (holesterola LDL) in maščobnih snovi v krvi, imenovanih trigliceridi. Poleg tega obe učinkovini zvišujeta raven „dobrega“ holesterola (holesterola HDL).

Kaj morate vedeti o holesterolu in trigliceridih?

Holesterol je ena od maščob v krvi. Celotni holesterol v glavnem sestavljata holesterol LDL in holesterol HDL.

Holesterol LDL pogosto imenujemo „slabi“ holesterol, ker se lahko kopiči v stenah arterij in tako povzroči nastanek oblog. Slednje lahko sčasoma pripeljejo do zožitve arterij.

Holesterol HDL pogosto imenujemo „dobri“ holesterol, ker pomaga preprečevati kopičenje „slabega“ holesterola v arterijah in ker varuje pred boleznimi srca.

Druga vrsta maščob v krvi so trigliceridi. Ti lahko povečajo vaše tveganje za bolezni srca.

Pri večini ljudi nenormalna raven holesterola ali trigliceridov sprva ne povzroča nobenih bolezenskih znakov. Zdravnik vam lahko maščobe izmeri s preprosto preiskavo krvi. Redno obiskujte svojega zdravnika, da boste spremljali raven maščob.

Zdravilo Cholib se uporablja pri odraslih bolnikih z velikim tveganjem za težave, kot sta srčni infarkt in možganska kap, ki imajo zvišane ravni dveh vrst maščob (trigliceridov in holesterola LDL). Namenjen je zniževanju ravni trigliceridov in zviševanju ravni dobrega holesterola (holesterola HDL) pri bolnikih, ki že imajo obvladan slabi holesterol (holesterol LDL) samo s simvastatinom v odmerku 20 mg.

Med zdravljenjem z zdravilom Cholib morate nadaljevati s prehrano z majhnim vnosom maščob in drugimi ukrepi (npr. telesna vadba, hujšanje).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Cholib

Ne jemljite zdravila Cholib:

- če ste alergični na fenofibrat ali simvastatin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na arašide, arašidovo olje, sojin lecitin ali sorodne snovi,
- če ste med jemanjem drugih zdravil imeli alergijsko reakcijo ali kožno reakcijo na sončno ali UV svetlobo (med ta zdravila spadajo drugi fibrati in protivnetno zdravilo, imenovano „ketoprofen“),
- če imate težave z jetri ali žolčnikom,
- če imate pankreatitis (vnetje trebušne slinavke, ki povzroča trebušne bolečine), ki ga ne povzročajo visoke ravni maščob v krvi,
- če imate zmerne ali hude težave z ledvicami,
- če ste v preteklosti imeli težave z mišicami med zdravljenjem, namenjenim zniževanju maščob v krvi, bodisi z učinkovinami iz tega zdravila ali z drugimi statini (kot so atorvastatin, pravastatin ali rosuvastatin) ali fibrati (kot so fenofibrat, bezafibrat ali gemfibrozil),
- če že jemljete naslednja zdravila:
 - o danazol (umetno izdelan hormon za zdravljenje endometrioze),
 - o ciklosporin (zdravilo, ki ga uporabljajo po presaditvah organov),
 - o itraconazol, ketokonazol, flukonazol ali posakonazol (zdravila za glivične okužbe),
 - o zaviralce proteaze HIV, kot so indinavir, nelfinavir, ritonavir in sakvinavir (zdravila za okužbo z virusom HIV in za AIDS),
 - o kobicistat (zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV),
 - o glekaprevir ali pibrentasvir (zdravila za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C),
 - o eritromicin, klaritromicin ali telitromicin (zdravila za bakterijske okužbe),
 - o nefazodon (zdravilo za depresijo);
- če se že zdravite ali boste nadaljevali zdravljenje s:
 - o fibratom (npr. gemfibrozilom),
 - o statinom (zdravilom za znižanje ravni maščob v krvi, npr. simvastatin, atorvastatin),
- če ste mlajši od 18 let,
- če ste noseči ali dojite.

Zdravila Cholib ne smete jemati, če se kaj od zgoraj naštetega nanaša na vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Cholib se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če

- imate premalo delujočo ščitnico (hipotiroidizem),
- imate načrtovan kirurški poseg; morda boste morali za krajše obdobje prekiniti jemanje zdravila Cholib,
- pijete velike količine alkohola (več kot 21 enot (210 ml) čistega alkohola na teden),
- imate bolečine v prsnem košu ali ste zasopli; to so lahko znaki krvnega strdka v pljučih (pljučne embolije),
- imate hudo bolezen pljuč,
- imate bolezen ledvic,
- imate sami ali bližnji družinski član mišično bolezen, ki je dedna,
- jemljete ali ste v zadnjih sedmih dneh jemali zdravilo, imenovano fusidna kislina (zdravilo za bakterijske okužbe),

- jemljete protivirusne učinkovine proti hepatitisu C, kot sta elbasvir ali grazoprevir (za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C),
- če imate ali ste imeli miastenijo (bolezen s splošno oslabelostjo mišic, v nekaterih primerih vključno z mišicami, ki se uporabljajo pri dihanju) ali očesno miastenijo (bolezen, ki povzroča oslabelost očesnih mišic), saj lahko statini včasih poslabšajo stanje ali povzročijo pojav miastenije (glejte poglavje 4).

Pred jemanjem zdravila Cholib se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če se kaj od zgoraj naštetega nanaša na vas. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Svojemu zdravniku ali farmacevtu prav tako povejte, če se vam pojavi stalna oslabelost mišic. Za diagnozo in zdravljenje bodo morda potrebne dodatne preiskave in zdravila.

Pred začetkom jemanja zdravila Cholib boste morali opraviti krvno preiskavo, da vaš zdravnik preveri delovanje jeter.

Vaš zdravnik bo morda želel, da opravite krvne preiskave za spremljanje delovanja jeter tudi po začetku jemanja zdravila Cholib.

Med jemanjem zdravila vas bo zdravnik natančno spremljal, če imate sladkorno bolezen ali je pri vas večje tveganje za pojav sladkorne bolezni. Pri vas je pojav sladkorne bolezni verjeten, če imate v krvi visoke ravni sladkorja in maščob, ste pretežki in imate visok krvni tlak.

Pred in po začetku jemanja zdravila Cholib boste morda morali opraviti krvno preiskavo, da se preverijo vaše mišice.

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki (mlajši od 18 let) ne smejo jemati zdravila Cholib.

Druga zdravila in zdravilo Cholib

Zelo pomembno je, da obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo. To velja tudi za zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, vključno z zeliščnimi zdravili.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- o danazol (umetno izdelan hormon za zdravljenje endometrioze),
- o ciklosporin (zdravilo, ki ga uporabljajo po presaditvah organov),
- o itrakonazol, ketokonazol, flukonazol ali posakonazol (zdravila za glivične okužbe),
- o zaviralce proteaze HIV, kot so indinavir, nelfinavir, ritonavir in sakvinavir (zdravila za okužbo z virusom HIV in za AIDS),
- o kobicistat (zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV),
- o glekaprevir ali pibrentasvir (zdravila za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C),
- o eritromicin, klaritromicin ali telitromicin (zdravila za bakterijske okužbe),
- o nefazodon (zdravilo za depresijo),
- o fibrat (npr. fenofibrat, gemfibrozil),
- o statin (npr. simvastatin, atorvastatin),

Zdravila Cholib ne smete jemati, če se kaj od zgoraj naštetega nanaša na vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posebej pomembno je, da obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil (jemanje zdravila Cholib s katerim koli od teh zdravil lahko poveča tveganje za težave z mišicami):

- niacin (nikotinska kislina) ali zdravila, ki vsebujejo niacin, v odmerkih več kot 1 gram na dan (zdravilo za zniževanje ravni maščob v krvi),
- kolhicin (zdravilo za zdravljenje putike).

Med jemanjem tega zdravila ne jemljite fusidne kisline (zdravilo za bakterijske okužbe).

Kot pri zdravilih, naštetih zgoraj, obvestite zdravnika ali farmacevta tudi, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli od naslednjih zdravil:

- antikoagulanti, kot so varfarin, fluindion, fenprokumon ali acenokumarol (zdravila za preprečevanje strjevanja krvi),
- pioglitazon (posebna skupina zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni),
- rifampicin (zdravilo za tuberkulozo),
- elbasvir ali grazoprevir (zdravili za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C).

Pred jemanjem zdravila Cholib se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če se kaj od zgoraj naštetega nanaša na vas. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Cholib skupaj s hrano in pijačo

Grenivkin sok vsebuje eno ali več sestavin, ki spremenijo način izrabe zdravila Cholib v telesu. Ne pijte grenivkega soka skupaj z zdravilom Cholib, saj se lahko poveča tveganje za težave z mišicami.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, ne vzemite zdravila Cholib. Če zanosite med zdravljenjem z zdravilom Cholib, nemudoma prekinite jemanje in se posvetujte s svojim zdravnikom.
- Zdravila Cholib ne jemljite, če dojite ali nameravate dojit svojega otroka, saj ni znano, ali zdravilo prehaja v mleko.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne pričakuje se, da bi zdravilo Cholib vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar je treba upoštevati, da se nekateri po uporabi zdravila Cholib počutijo omotični.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Cholib

Zdravilo Cholib vsebuje sladkorja, imenovana laktoza in saharoza. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Cholib vsebuje sojin lecitin. Če ste alergični na arašide, sojo ali arašidovo olje, ne uporabljajte zdravila Cholib.

Zdravilo Cholib vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

3. Kako jemati zdravilo Cholib

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Vaš zdravnik bo določil primerno jakost zdravila, odvisno od vaše bolezni, trenutnega zdravljenja in osebnih tveganj.

Običajni odmerek je ena tableta na dan.

Zdravilo Cholib lahko vzamete s hrano ali brez nje.

Tableto je treba pogoltniti s kozarcem vode.

Tablete ne smete drobiti ali žvečiti.

Med zdravljenjem z zdravilom Cholib morate nadaljevati s prehrano z majhnim vnosom maščob in drugimi ukrepi (npr. telesna vadba, hujšanje).

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Cholib, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Cholib, kot bi smeli, ali če kdo drug vzame vaše zdravilo, se posvetujte s svojim zdravnikom, farmacevtom ali najbližjo bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Cholib

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto. Naslednjo tableto vzemite ob običajni uri naslednji dan. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Cholib neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

- Nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost ali šibkost mišic so lahko znaki razpadanja mišic. Če se pri vas pojavijo naštetimi simptomi, morate o tem nemudoma obvestiti svojega zdravnika, saj obstajajo redki primeri resnih težav z mišicami, vključno z razpadanjem mišic, ki povzroči poškodbe ledvic, v zelo redkih primerih pa je prišlo do smrti. Če jemljete skupaj fibrat in statin (kot je to pri zdravilu Cholib), je tveganje za razpadanje mišic večje, kot če jemljete samo fibrat ali samo statin. Tveganje je večje pri bolnikih ženskega spola in bolnikih, starejših od 65 let.

Pri določenih bolnikih so se pojavili naslednji resni neželeni učinki med jemanjem fenofibrata ali simvastatina (oba sta učinkovini v zdravilu Cholib):

- preobčutljivostne (alergijske) reakcije, vključno z/s: otekanjem obraza, jezika in grla, kar lahko povzroči težave pri dihanju (angioedem) (redki),
- resna alergijska reakcija, ki povzroča težave pri dihanju ali omotico (anafilaksija) (zelo redki),
- preobčutljivostna reakcija na zdravilo Cholib s simptomi, kot so bolečine ali vnetje sklepov, vnetje žil, nenavadne podplutbe, kožni izbruhi in otekanje, koprivnica, občutljivost kože na sonce, vročina, pordelost, zasoplost in slabo počutje, lupusu podobno klinično stanje (vključno z izpuščajem, težavami s sklepi in vplivom na bele krvničke),
- krči ali boleče, občutljive ali šibke mišice, pretrganje mišice - to so lahko znaki vnetja ali razpadanja mišic, ki lahko povzroči poškodbe ledvic ali celo smrt,
- bolečine v želodcu - to je lahko znak vnetja trebušne slinavke (pankreatitisa),
- bolečine v prsnem košu in zasoplost - to so lahko znaki krvnega strdka v pljučih (pljučne embolije),
- bolečine, pordelost ali otekanje nog - to so lahko znaki krvnega strdka v nogah (globoke venske tromboze),
- rumeno obarvanje kože in beločnic (zlatenica) ali zvišane ravni jetrnih encimov - to so lahko znaki vnetja jeter (hepatitisa ali jetrne odpovedi),
- povečana občutljivost vaše kože za sončno svetlobo ter za svetilke in naprave za sončenje,
- izpuščaj, ki se lahko pojavi na koži, ali razjede v ustih (lihenoiden medikamentozni izpuščaj).

Če se pojavi kateri koli od naštetih resnih neželenih učinkov, prenehajte z jemanjem zdravila Cholib in se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom ali pa obiščite enoto nujne medicinske pomoči v najbližji bolnišnici - morda potrebujete nujno zdravljenje.

Pri določenih bolnikih so se pojavili naslednji neželeni učinki med jemanjem zdravila Cholib, fenofibrata ali simvastatina:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zvišanje ravni „kreatinina“ (snovi, ki jo izločajo ledvice) v krvi,
- zvišanje ravni „homocisteina“ v krvi (prevelike količine te aminokisline v krvi so povezane z večjim tveganjem za koronarno srčno bolezen, možgansko kap in periferno žilno bolezen, čeprav vzročna povezava ni dokazana).

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zvišano število krvnih ploščic,
- zvišane vrednosti krvnih preiskav delovanja jeter (transaminaze),
- motnje prebave (bolečine v želodcu, siljenje na bruhanje, bruhanje, driska in vetrovi),
- okužba zgornjih dihal.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- težave z mišicami,
- žolčni kamni,
- izpuščaj, srbenje, rdeče lise na koži,
- glavobol,
- motnje spolnosti.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- nizko število rdečih krvničk (anemija),
- odrevenelost ali šibkost v rokah in nogah,
- zmedenost,
- omotica,
- utrujenost (astenija),
- zvišanje ravni „sečnine“ (snovi, ki jo tvorijo ledvice), kar pokažejo preiskave,
- zvišanje ravni „gama-glutamyltransferaze“ (snovi, ki jo tvorijo jetra), kar pokažejo preiskave,
- zvišanje ravni „alkalne fosfataze“ (snovi, ki jo tvori žolčni sistem), kar pokažejo preiskave,
- zvišanje ravni „kreatin-fosfokinaze“ (snovi, ki jo tvorijo mišice), kar pokažejo preiskave,
- upad ravni hemoglobina (ki prenaša kisik v krvi) in belih krvničk, kar pokažejo preiskave,
- težave s spanjem,
- motnje spomina ali izguba spomina,
- izpadanje las,
- zapeka,
- dispepsija,
- zamegljen vid; okvara vida.

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- ginekomastija (povečanje dojk pri moških).

Obstajajo tudi poročila o naslednjih neželenih učinkih, vendar pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov (pogostnost neznana):

- hud alergijski izpuščaj na koži z mehurji,
- zapleti zaradi žolčnih kamnov, kot je kolika zaradi kamnov v žolčevodu, okužba žolčevoda ali žolčnika,
- sladkorna bolezen,
- motnje erekcije,
- otožnost,
- motnje spanja, vključno z nočnimi morami,
- posebna bolezen pljuč z oteženim dihanjem (imenovana intersticijska pljučna bolezen),
- stalna oslabelost mišic,
- zvišanje ravni „glikoziliranega hemoglobina“ in glukoze v krvi (pokazatelj obvladovanja glukoze v krvi pri sladkorni bolezni), kar pokažejo preiskave,
- miastenija gravis (bolezen, ki povzroča splošno mišično oslabelost, v nekaterih primerih tudi oslabelost mišic, ki se uporabljajo pri dihanju). Očesna miastenija (bolezen, ki povzroča oslabelost očesnih mišic). Posvetujte se z zdravnikom, če se pri vas pojavi oslabelost v rokah ali nogah, ki se poslabša po telesni dejavnosti, dvojni vid ali povešene veke, težave pri požiranju ali zasoplost.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Cholib

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Cholib ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Cholib

Učinkovini sta fenofibrat in simvastatin. Ena tableta vsebuje 145 mg fenofibrata in 20 mg simvastatina.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete:

butilhidroksianizol (E320), laktoza monohidrat, natrijev lavrilsulfat, predgelirani škrob (koruzni), natrijev dokusat, saharoza, citronska kislina monohidrat (E330), hipromeloza (E464), krospovidon (E1202), magnezijev stearat (E572), silicizirana mikrokristalna celuloza (sestavljena iz mikrokristalne celuloze in brezvodnega koloidnega silicijevega dioksida), askorbinska kislina (E300).

Filmska obloga:

delno hidroliziran polivinilalkohol (E1203), titanov dioksid (E171), smukec (E553b), lecitin (sojin (E322)), ksantanski gumi (E415), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), barvilo sončno rumeno FCF (E110).

Izgled zdravila Cholib in vsebina pakiranja

Ovalna, bikonveksna, smetanasta do rumeno rjava filmsko obložena tableta s posnetimi robovi in napisom 145/20 na eni strani. Premer tablete je približno 19,3 x 9,3 mm, tehta pa približno 734 mg.

Tablete so v kartonskih škatlah s pretisnimi omoti po 10, 30 ali 90 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet:

Viatrix Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irska

Proizvajalec:

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Viatrix Austria GmbH

Tel: + 43 1 863 90

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

Viatrix OÜ

Tel: + 372 6363052

Lietuva

Viatrix UAB

Tel: +370 52 051 288

Slovenija

Viatrix d.o.o.

Tel: + 386 (0)123 63 180

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd

Τηλ.: +30 2100 100 002

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix

Tel/Tél: + 32 2 658 6100

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

España

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

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft
Tel: +36 1 465 2100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

France

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

Malta

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

Sverige

Viatriis AB
Tel: +46 8 630 19 00

Hrvatska

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

Nederland

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Cholib 145 mg/40 mg filmsko obložene tablete

fenofibrat/simvastatin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Cholib in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Cholib
3. Kako jemati zdravilo Cholib
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Cholib
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Cholib in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Cholib vsebuje dve učinkovini: fenofibrat (ki spada v skupino „fibratov“) in simvastatin (ki spada v skupino „statinov“). Obe učinkovini se uporabljata za nižanje ravni skupnega holesterola, „slabega“ holesterola (holesterola LDL) in maščobnih snovi v krvi, imenovanih trigliceridi. Poleg tega obe učinkovini zvišujeta raven „dobrega“ holesterola (holesterola HDL).

Kaj morate vedeti o holesterolu in trigliceridih?

Holesterol je ena od maščob v krvi. Celotni holesterol v glavnem sestavljata holesterol LDL in holesterol HDL.

Holesterol LDL pogosto imenujemo „slabi“ holesterol, ker se lahko kopiči v stenah arterij in tako povzroči nastanek oblog. Slednje lahko sčasoma pripeljejo do zožitve arterij.

Holesterol HDL pogosto imenujemo „dobri“ holesterol, ker pomaga preprečevati kopičenje „slabega“ holesterola v arterijah in ker varuje pred boleznimi srca.

Druga vrsta maščob v krvi so trigliceridi. Ti lahko povečajo vaše tveganje za bolezni srca.

Pri večini ljudi nenormalna raven holesterola ali trigliceridov sprva ne povzroča nobenih bolezenskih znakov. Zdravnik vam lahko maščobe izmeri s preprosto preiskavo krvi. Redno obiskujte svojega zdravnika, da boste spremljali raven maščob.

Zdravilo Cholib se uporablja pri odraslih bolnikih z velikim tveganjem za težave, kot sta srčni infarkt in možganska kap, ki imajo zvišane ravni dveh vrst maščob (trigliceridov in holesterola LDL). Namenjen je zniževanju ravni trigliceridov in zviševanju ravni dobrega holesterola (holesterola HDL) pri bolnikih, ki že imajo obvladan slabi holesterol (holesterol LDL) samo s simvastatinom v odmerku 40 mg.

Med zdravljenjem z zdravilom Cholib morate nadaljevati s prehrano z majhnim vnosom maščob in drugimi ukrepi (npr. telesna vadba, hujšanje).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Cholib

Ne jemljite zdravila Cholib:

- če ste alergični na fenofibrat ali simvastatin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na arašide, arašidovo olje, sojin lecitin ali sorodne snovi,
- če ste med jemanjem drugih zdravil imeli alergijsko reakcijo ali kožno reakcijo na sončno ali UV svetlobo (med ta zdravila spadajo drugi fibrati in protivnetno zdravilo, imenovano „ketoprofen“),
- če imate težave z jetri ali žolčnikom,
- če imate pankreatitis (vnetje trebušne slinavke, ki povzroča trebušne bolečine), ki ga ne povzročajo visoke ravni maščob v krvi,
- če imate zmerne ali hude težave z ledvicami,
- če ste v preteklosti imeli težave z mišicami med zdravljenjem, namenjenim zniževanju maščob v krvi, bodisi z učinkovinami iz tega zdravila ali z drugimi statini (kot so atorvastatin, pravastatin ali rosuvastatin) ali fibrati (kot so fenofibrat, bezafibrat ali gemfibrozil),
- če že jemljete naslednja zdravila:
 - o danazol (umetno izdelan hormon za zdravljenje endometrioze),
 - o ciklosporin (zdravilo, ki ga uporabljajo po presaditvah organov),
 - o itrakonazol, ketokonazol, flukonazol ali posakonazol (zdravila za glivične okužbe),
 - o zaviralce proteaze HIV, kot so indinavir, nelfinavir, ritonavir in sakvinavir (zdravila za okužbo z virusom HIV in za AIDS),
 - o kobicistat (zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV),
 - o eritromicin, klaritromicin ali telitromicin (zdravila za bakterijske okužbe),
 - o nefazodon (zdravilo za depresijo),
 - o amiodaron (zdravilo za nereden srčni utrip) ali verapamil (zdravilo za visok krvni tlak, bolečine v prsnem košu, povezane s srčno boleznijo, ali druge srčne bolezni),
 - o protivirusne učinkovine proti hepatitisu C, kot so elbasvir, grazoprevir, glekaprevir ali pibrentasvir (zdravila za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C);
- če se že zdravite ali boste nadaljevali zdravljenje s:
 - o fibratom (npr. gemfibrozilom),
 - o statinom (zdravilom za nižanje ravni maščob v krvi, npr. simvastatin, atorvastatin),
- če ste mlajši od 18 let,
- če ste noseči ali dojite.

Zdravila Cholib ne smete jemati, če se kaj od zgoraj naštetega nanaša na vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Cholib se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če

- imate premalo delujočo ščitnico (hipotiroidizem),
- imate načrtovan kirurški poseg; morda boste morali za krajše obdobje prekiniti jemanje zdravila Cholib,
- pijete velike količine alkohola (več kot 21 enot (210 ml) čistega alkohola na teden),
- imate bolečine v prsnem košu ali ste zasopli; to so lahko znaki krvnega strdka v pljučih (pljučne embolije),
- imate hudo bolezen pljuč,
- imate bolezen ledvic,

- imate sami ali bližnji družinski član mišično bolezen, ki je dedna,
- jemljete ali ste v zadnjih sedmih dneh jemali zdravilo, imenovano fusidna kislina (zdravilo za bakterijske okužbe),
- jemljete protivirusne učinkovine proti hepatitisu C, kot sta elbasvir ali grazoprevir (zdravili za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C),
- če imate ali ste imeli miastenijo (bolezen s splošno oslabelostjo mišic, v nekaterih primerih vključno z mišicami, ki se uporabljajo pri dihanju) ali očesno miastenijo (bolezen, ki povzroča oslabelost očesnih mišic), saj lahko statini včasih poslabšajo stanje ali povzročijo pojav miastenije (glejte poglavje 4).

Pred jemanjem zdravila Cholib se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če se kaj od zgoraj naštetega nanaša na vas. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Svojemu zdravniku ali farmacevtu prav tako povejte, če se vam pojavi stalna oslabelost mišic. Za diagnozo in zdravljenje bodo morda potrebne dodatne preiskave in zdravila.

Pred začetkom jemanja zdravila Cholib boste morali opraviti krvno preiskavo, da vaš zdravnik preveri delovanje jeter.

Vaš zdravnik bo morda želel, da opravite krvne preiskave za spremljanje delovanja jeter tudi po začetku jemanja zdravila Cholib.

Med jemanjem zdravila vas bo zdravnik natančno spremljal, če imate sladkorno bolezen ali je pri vas večje tveganje za pojav sladkorne bolezni. Pri vas je pojav sladkorne bolezni verjeten, če imate v krvi visoke ravni sladkorja in maščob, ste pretežki in imate visok krvni tlak.

Pred in po začetku jemanja zdravila Cholib boste morda morali opraviti krvno preiskavo, da se preverijo vaše mišice.

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki (mlajši od 18 let) ne smejo jemati zdravila Cholib.

Druga zdravila in zdravilo Cholib

Zelo pomembno je, da obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo. To velja tudi za zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, vključno z zeliščnimi zdravili.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- o danazol (umetno izdelan hormon za zdravljenje endometrioze),
- o ciklosporin (zdravilo, ki ga uporabljajo po presaditvah organov),
- o itrakonazol, ketokonazol, flukonazol ali posakonazol (zdravila za glivične okužbe),
- o zaviralce proteaze HIV, kot so indinavir, nelfinavir, ritonavir in sakvinavir (zdravila za okužbo z virusom HIV in za AIDS),
- o kobicistat (zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV),
- o elbasvir, grazoprevir, glekaprevir ali pibrentasvir (zdravila za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C),
- o eritromicin, klaritromicin ali telitromicin (zdravila za bakterijske okužbe),
- o nefazodon (zdravilo za depresijo),
- o amiodaron (zdravilo za nereden srčni utrip) ali verapamil (zdravilo za visok krvni tlak, bolečine v prsnem košu, povezane s srčno boleznijo, ali druge srčne bolezni),
- o fibrat (npr. fenofibrat, gemfibrozil),
- o statin (npr. simvastatin, atorvastatin),

Zdravila Cholib ne smete jemati, če se kaj od zgoraj naštetega nanaša na vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posebej pomembno je, da obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil (jemanje zdravila Cholib s katerim koli od teh zdravil lahko poveča tveganje za težave z mišicami):

- niacin (nikotinska kislina) ali zdravila, ki vsebujejo niacin, v odmerkih več kot 1 gram na dan (zdravilo za zniževanje ravni maščob v krvi),
- kolhicin (zdravilo za zdravljenje putike).

Med jemanjem tega zdravila ne jemljite fusidne kisline (zdravilo za bakterijske okužbe).

Kot pri zdravilih, naštetih zgoraj, obvestite zdravnika ali farmacevta tudi, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli od naslednjih zdravil:

- antikoagulanti, kot so varfarin, fluindion, fenprokumon ali acenokumarol (zdravila za preprečevanje strjevanja krvi),
- pioglitazon (posebna skupina zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni),
- rifampicin (zdravilo za tuberkulozo).

Pred jemanjem zdravila Cholib se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če se kaj od zgoraj naštetega nanaša na vas. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Cholib skupaj s hrano in pijačo

Grenivkin sok vsebuje eno ali več sestavin, ki spremenijo način izrabe zdravila Cholib v telesu. Ne pijte grenivkega soka skupaj z zdravilom Cholib, saj se lahko poveča tveganje za težave z mišicami.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, ne vzemite zdravila Cholib. Če zanosite med zdravljenjem z zdravilom Cholib, nemudoma prekinite jemanje in se posvetujte s svojim zdravnikom.
- Zdravila Cholib ne jemljite, če dojite ali nameravate dojit svojega otroka, saj ni znano, ali zdravilo prehaja v mleko.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne pričakuje se, da bi zdravilo Cholib vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar je treba upoštevati, da se nekateri po uporabi zdravila Cholib počutijo omotični.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Cholib

Zdravilo Cholib vsebuje sladkorja, imenovana laktoza in saharoza. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Cholib vsebuje sojin lecitin. Če ste alergični na arašide, sojo ali arašidovo olje, ne uporabljajte zdravila Cholib.

3. Kako jemati zdravilo Cholib

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Vaš zdravnik bo določil primerno jakost zdravila, odvisno od vaše bolezni, trenutnega zdravljenja in osebnih tveganj.

Običajni odmerek je ena tableta na dan.

Zdravilo Cholib lahko vzamete s hrano ali brez nje.

Tableto je treba pogoltniti s kozarcem vode.

Tablete ne smete drobiti ali žvečiti.

Med zdravljenjem z zdravilom Cholib morate nadaljevati s prehrano z majhnim vnosom maščob in drugimi ukrepi (npr. telesna vadba, hujšanje).

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Cholib, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Cholib, kot bi smeli, ali če kdo drug vzame vaše zdravilo, se posvetujte s svojim zdravnikom, farmacevtom ali najbližjo bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Cholib

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto. Naslednjo tableto vzemite ob običajni uri naslednji dan. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Cholib neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

- Nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost ali šibkost mišic so lahko znaki razpadanja mišic. Če se pri vas pojavijo našteti simptomi, morate o tem nemudoma obvestiti svojega zdravnika, saj obstajajo redki primeri resnih težav z mišicami, vključno z razpadanjem mišic, ki povzroči poškodbe ledvic, v zelo redkih primerih pa je prišlo do smrti. Če jemljete skupaj fibrat in statin (kot je to pri zdravilu Cholib), je tveganje za razpadanje mišic večje, kot če jemljete samo fibrat ali samo statin. Tveganje je večje pri bolnikih ženskega spola in bolnikih, starejših od 65 let.

Pri določenih bolnikih so se pojavili naslednji resni neželeni učinki med jemanjem fenofibrata ali simvastatina (oba sta učinkovini v zdravilu Cholib):

- preobčutljivostne (alergijske) reakcije, vključno z/s: otekanjem obraza, jezika in grla, kar lahko povzroči težave pri dihanju (angioedem) (redki),
- resna alergijska reakcija, ki povzroča težave pri dihanju ali omotico (anafilaksija) (zelo redki),
- preobčutljivostna reakcija na zdravilo Cholib s simptomi, kot so bolečine ali vnetje sklepov, vnetje žil, nenavadne podplutbe, kožni izbruhi in otekanje, koprivnica, občutljivost kože na sonce, vročina, pordelost, zasoplost in slabo počutje, lupusu podobno klinično stanje (vključno z izpuščajem, težavami s sklepi in vplivom na bele krvničke),
- krči ali boleče, občutljive ali šibke mišice, pretrganje mišice - to so lahko znaki vnetja ali razpadanja mišic, ki lahko povzroči poškodbe ledvic ali celo smrt,
- bolečine v želodcu - to je lahko znak vnetja trebušne slinavke (pankreatitisa),
- bolečine v prsnem košu in zasoplost - to so lahko znaki krvnega strdka v pljučih (pljučne embolije),
- bolečine, pordelost ali otekanje nog - to so lahko znaki krvnega strdka v nogah (globoke venske tromboze),
- rumeno obarvanje kože in beločnic (zlatenica) ali zvišane ravni jetrnih encimov - to so lahko znaki vnetja jeter (hepatitisa ali jetrne odpovedi),

- povečana občutljivost vaše kože za sončno svetlobo ter za svetilke in naprave za sončenje,
- izpuščaj, ki se lahko pojavi na koži, ali razjede v ustih (lihenoiden medikamentozni izpuščaj).

Če se pojavi kateri koli od naštetih resnih neželenih učinkov, prenehajte z jemanjem zdravila Cholib in se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom ali pa obiščite enoto nujne medicinske pomoči v najbližji bolnišnici - morda potrebujete nujno zdravljenje.

Pri določenih bolnikih so se pojavili naslednji neželeni učinki med jemanjem zdravila Cholib, fenofibrata ali simvastatina:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zvišanje ravni „kreatinina“ (snovi, ki jo izločajo ledvice) v krvi,
- zvišanje ravni „homocisteina“ v krvi (prevelike količine te aminokisline v krvi so povezane z večjim tveganjem za koronarno srčno bolezen, možgansko kap in periferno žilno bolezen, čeprav vzročna povezava ni dokazana).

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zvišano število krvnih ploščic,
- zvišane vrednosti krvnih preiskav delovanja jeter (transaminaze),
- motnje prebave (bolečine v želodcu, siljenje na bruhanje, bruhanje, driska in vetrovi),
- okužba zgornjih dihal.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- težave z mišicami,
- žolčni kamni,
- izpuščaj, srbenje, rdeče lise na koži,
- glavobol,
- motnje spolnosti.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- nizko število rdečih krvničk (anemija),
- odrevenelost ali šibkost v rokah in nogah,
- zmedenost,
- omotica,
- utrujenost (astenija),
- zvišanje ravni „sečnine“ (snovi, ki jo tvorijo ledvice), kar pokažejo preiskave,
- zvišanje ravni „gama-glutamiltransferaze“ (snovi, ki jo tvorijo jetra), kar pokažejo preiskave,
- zvišanje ravni „alkalne fosfataze“ (snovi, ki jo tvori žolčni sistem), kar pokažejo preiskave,
- zvišanje ravni „kreatin-fosfokinaze“ (snovi, ki jo tvorijo mišice), kar pokažejo preiskave,
- upad ravni hemoglobina (ki prenaša kisik v krvi) in belih krvničk, kar pokažejo preiskave,
- težave s spanjem,
- motnje spomina ali izguba spomina,
- izpadanje las,
- zapeka,
- dispepsija,
- zamegljen vid; okvara vida.

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- ginekomastija (povečanje dojk pri moških).

Obstajajo tudi poročila o naslednjih neželenih učinkih, vendar pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov (pogostnost neznana):

- hud alergijski izpuščaj na koži z mehurji,
- zapleti zaradi žolčnih kamnov, kot je kolika zaradi kamnov v žolčevodu, okužba žolčevoda ali žolčnika,
- sladkorna bolezen,
- motnje erekcije,
- otožnost,
- motnje spanja, vključno z nočnimi morami,
- posebna bolezen pljuč z oteženim dihanjem (imenovana intersticijska pljučna bolezen),
- stalna oslabelost mišic,
- zvišanje ravni „glikoziliranega hemoglobina“ in glukoze v krvi (pokazatelj obvladovanja glukoze v krvi pri sladkorni bolezni), kar pokažejo preiskave,
- miastenija gravis (bolezen, ki povzroča splošno mišično oslabelost, v nekaterih primerih tudi oslabelost mišic, ki se uporabljajo pri dihanju). Očesna miastenija (bolezen, ki povzroča oslabelost očesnih mišic). Posvetujte se z zdravnikom, če se pri vas pojavi oslabelost v rokah ali nogah, ki se poslabša po telesni dejavnosti, dvojni vid ali povešene veke, težave pri požiranju ali zasoplost.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Cholib

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Cholib ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Cholib

Učinkovini sta fenofibrat in simvastatin. Ena tableta vsebuje 145 mg fenofibrata in 40 mg simvastatina.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete:

butilhidroksianizol (E320), laktoza monohidrat, natrijev lavrilsulfat, predgelirani škrob (koruzni), natrijev dokusat, saharoza, citronska kislina monohidrat (E330), hipromeloza (E464), krospovidon

(E1202), magnezijev stearat (E572), silicizirana mikrokristalna celuloza (sestavljena iz mikrokristalne celuloze in brezvodnega koloidnega silicijevega dioksida), askorbinska kislina (E300).

Filmska obloga:

delno hidroliziran polivinilalkohol (E1203), titanov dioksid (E171), smukec (E553b), lecitin (sojin (E322)), ksantanski gumi (E415), rdeči železov oksid (E172).

Izgled zdravila Cholib in vsebina pakiranja

Ovalna, bikonveksna, opečnato rdeča filmsko obložena tableta s posnetimi robovi in napisom 145/40 na eni strani. Premer tablete je približno 19,3 x 9,3 mm, tehta pa približno 840 mg.

Tablete so v kartonskih škatlah s pretisnimi omoti po 10, 30 ali 90 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet:

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

Proizvajalec:

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: + 359 2 4455 400

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: + 43 1 863 90

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Italia

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 61246921

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel: +48 22 546 64 00

Danmark

Viatis ApS

Tlf. +45 28 11 69 32

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Portugal

Viatis Healthcare, Lda.

Tel : +351 214 127 200

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Latvija

Viatis SIA

Tel: + 371 67 605 580

România

BGP Products S.R.L.

Tel: +40 372 579 000

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363052

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 52 051 288

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 (0)123 63 180

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Τηλ.: +30 2100 100 002

Tel/Tél: + 32 2 658 6100

Tel: +421 2 32 199 100

España

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

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft
Tel: +36 1 465 2100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

France

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

Malta

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

Sverige

Viatriis AB
Tel: +46 8 630 19 00

Hrvatska

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

Nederland

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.