

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cholib 145 mg/20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 145 mg fenofibrat och 20 mg simvastatin.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 160,1 mg laktos (som monohydrat), 145 mg sackaros, 0,7 mg lecitin (från sojaböna (E322)) och 0,17 mg paraorange (E110).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Oval bikonvex, brun, filmdragerad tablett med fasade kanter och 145/20 på ena sidan. Diameterstorleken är cirka 19,3 × 9,3 mm och tablettens vikt är ungefär 734 mg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cholib är avsett som komplement till diet och motion för vuxna patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom och blandad dyslipidemi för att minska triglyceridnivåerna och öka nivåerna av HDL-C samtidigt som LDL-C är välkontrollerat med motsvarande dos simvastatin som monoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Sekundära orsaker till hyperlipidemi, t.ex. okontrollerad diabetes mellitus typ 2, hypotyroidism, nefrotiskt syndrom, dysproteinemi, obstruktiv leversjukdom, farmakologisk behandling (som orala östrogener) och alkoholism, ska behandlas ordentligt, innan man överväger behandling med Cholib och patienter ska sättas på en kolesterol- och triglyceridsänkande standarddiet som ska fortgå under behandlingen.

Dosering

Den rekommenderade dosen är en tablett per dag. Grapefruktjuice ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Behandlingssvar ska övervakas genom bestämning av serumlipidvärden (totalt kolesterol (TC), LDL-C, triglycerider (TG)).

Äldre patienter (≥ 65 år)

Ingen dosjustering är nödvändig. Den vanliga dosen rekommenderas, utom vid nedsatt njurfunktion med en uppskattad glomerulär filtreringshastighet på < 60 ml/min/1,73 m² där Cholib är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Cholib är kontraindicerat för patienter med måttlig till allvarlig njurinsufficiens vars uppskattade glomerulära filtreringshastighet är < 60 ml/min/1,73 m² (se avsnitt 4.3).

Cholib ska användas med försiktighet hos patienter med lindrig njurinsufficiens vars uppskattade glomerulära filtreringshastighet är 60 till 89 ml/min/1,73 m² (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Cholib har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion och är därför kontraindicerat för denna population (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Cholib är kontraindicerat för barn och ungdomar upp till 18 års ålder (se avsnitt 4.3).

Samtidig behandling

För patienter som tar läkemedel innehållande elbasvir eller grazoprevir samtidigt med Cholib bör dosen simvastatin inte överstiga 20 mg/dag. (Se avsnitt 4.4 och 4.5.)

Administreringssätt

Varje tablett ska sväljas hel med ett glas vatten. Tabletten får inte krossas eller tuggas. De kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna jordnöt, soja eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se även avsnitt 4.4)
- Känd fotoallergi eller fototoxisk reaktion vid behandling med fibrater eller ketoprofen
- Aktiv leversjukdom eller oförklarliga bestående förhöjningar av serumtransaminaser
- Känd sjukdom i gallblåsan
- Kronisk eller akut pankreatit med undantag för akut pankreatit på grund av allvarlig hypertriglyceridemi
- Måttlig till allvarlig njurinsufficiens (uppskattad glomerulär filtreringshastighet < 60 ml/min/1,73 m²)
- Samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare (läkemedel som ökar AUC ungefär 5 gånger eller mer) (t.ex. itakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, HIV-proteashämmare (t.ex. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och läkemedel som innehåller kobicistat) (se avsnitt 4.4 och 4.5)
- Samtidig administrering av gemfibrozil, ciklosporin eller danazol (se avsnitt 4.4 och 4.5)
- Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.5)
- Pediatrisk population (ålder under 18 år)
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6)
- Personlig anamnes med myopati och/eller rabdomyolys med statiner och/eller fibrater eller bekräftad förhöjning av kreatinfosfokinas över 5 gånger den övre normalvärdesgränsen (ULN) under tidigare statinbehandling (se avsnitt 4.4)

4.4 Varningar och försiktighet

Muskler

Skelettmuskeltoxicitet, inklusive sällsynta fall av rabdomyolys med eller utan njursvikt, har rapporterats med administrering av lipidsänkande substanser som fibrater och statiner. Risken för myopati med statiner och fibrater är känd för att vara relaterad till dosen av respektive komponent och till fibrattypen.

Reducerad funktion hos transportproteiner

Reducerad funktion hos OATP-transportproteiner i levern kan öka den systemiska exponeringen för simvastatin och öka risken för myopati och rabdomyolys. Reducerad funktion kan uppstå vid inhibition på grund av interagerande läkemedel (t.ex. ciklosporin) eller hos patienter som är bärare av SLCO1B1 c.521T>C-genotypen.

Patienter som är bärare av SLCO1B1-genallelen (c.521T>C) som kodar för mindre aktivt OATP1B1-protein har ökad systemisk exponering för simvastatin och ökad risk för myopati. Risken för myopati till följd av höga doser (80 mg) simvastatin är i allmänhet omkring 1 % utan genetisk testning. Enligt resultaten av studien SEARCH löper homozygota C-allelbärare (även kallade CC) som behandlas med 80 mg 15 % risk att få myopati inom ett år, medan risken för heterozygota C-allelbärare (CT) är 1,5 %. Motsvarande risk är 0,3 % hos patienter som har den vanligaste genotypen (TT) (se avsnitt 5.2).

Immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM)

I sällsynta fall har immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM), en autoimmun myopati, associerad med statinanvändning rapporterats. IMNM kännetecknas av: proximal muskelsvaghet och förhöjt kreatinkinase i serum, som kvarstår trots utsatt statinbehandling; positiv anti-HMG CoA-reduktasantikropp; muskelbiopsi som visar nekrotiserande myopati samt förbättring med immunsuppressiva läkemedel. Ytterligare neuromuskulär och serologisk testning kan vara nödvändig. Behandling med immunsuppressiva läkemedel kan behövas. Överväg noga risken för IMNM före insättande av en annan statin. Övervaka för tecken och symtom på IMNM om behandling med en annan statin påbörjas.

Åtgärder för att minska risken för myopati orsakad av läkemedelsinteraktioner

Risken för muskeltoxicitet kan öka om Cholib administreras med en annan typ av fibrat, statin, niacin, fusidinsyra eller andra specifika samadministrerade substanser (specifika interaktioner finns i avsnitt 4.5). Läkare som överväger kombinerad behandling med Cholib och lipidmodifierande doser (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyra) eller läkemedel som innehåller niacin ska noga väga den potentiella nyttan mot riskerna samt noggrant övervaka patienter för tecken eller symtom på muskelsmärta, -ömheter eller -svaghet, särskilt under de första månaderna av behandlingen och när dosen av något av läkemedlen ökas.

Risken för myopati och rabdomyolys ökar signifikant vid samtidig användning av potenta hämmare av (CYP) 3A4 (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Simvastatin är ett substrat för effluxtransportören bröstcancerresistensprotein (BCRP). Samtidig administrering av läkemedel som hämmar BCRP (t.ex. elbasvir och grazoprevir) kan leda till förhöjda plasmakoncentrationer av simvastatin och en ökad risk för myopati. Därför ska dosjustering av simvastatin övervägas beroende på den förskrivna dosen. Samtidig administrering av elbasvir och grazoprevir tillsammans med simvastatin har inte studerats. Dosen av simvastatin bör dock inte överstiga 20 mg dagligen hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som innehåller elbasvir eller grazoprevir (se avsnitt 4.5).

Risken för myopati ökar genom höga nivåer av HMG-CoA-reduktashämmande aktivitet i plasma (d.v.s. förhöjda plasmanivåer av simvastatin och simvastatinsyra), vilket delvis kan bero på interagerande läkemedel som påverkar simvastatinmetabolismen och/eller transportörvägar (se avsnitt 4.5).

Cholib får inte administreras tillsammans med fusidinsyra. Det finns rapporter om rabdomyolys (inklusive några dödsfall) hos patienter som får en statin i kombination med fusidinsyra (se avsnitt 4.5). För patienter vars användning av systemisk fusidinsyra anses vara avgörande ska statinbehandling sättas ut under hela behandlingstiden med fusidinsyra. Patienterna ska rådås att söka medicinsk vård så fort de upplever några symtom på muskelsvaghet, muskelsmärta eller muskelömheter.

Statinbehandlingen kan återinsättas sju dagar efter den sista dosen med fusidinsyra. Under exceptionella förhållanden då det finns behov av förlängd behandling med systemisk fusidinsyra, t.ex. vid behandling av allvarliga infektioner, ska behovet av samtidig administrering av Cholib och fusidinsyra övervägas från fall till fall och under nära medicinsk övervakning.

Mätning av kreatinkinas

Kreatinkinas ska inte mätas efter ansträngande motion eller om det finns någon annan trolig orsak till förhöjt kreatinkinas eftersom det gör det svårt att tolka värdena. Om kreatinkinasnivåerna är signifikant förhöjda vid baslinjen ($> 5 \times \text{ULN}$) ska nivåerna mätas igen inom 5 till 7 dagar för att bekräfta resultaten.

Före behandlingen

Alla patienter som påbörjar behandling eller får en ökning av simvastatindosen, ska informeras om risken för myopati och uppmanas att omedelbart rapportera all oförklarlig smärta, ömhet och svaghet i musklerna.

Försiktighet ska iakttas hos patienter med faktorer som predisponerar för rabdomyolys. I följande situationer ska kreatinkinasnivån mätas före behandlingsstart för att fastställa ett baslinjevärde som referens:

- Äldre ≥ 65 år
- Hos kvinnor
- Nedsatt njurfunktion
- Okontrollerad hypotyreoidism
- Hypoalbuminemi
- Personlig eller familjär anamnes på ärftlig muskelsjukdom
- Tidigare muskeltoxicitet i samband med en statin eller ett fibrat
- Alkoholmissbruk

I sådana situationer ska risken med behandlingen vägas mot den eventuella nyttan, och klinisk övervakning rekommenderas.

För att fastställa ett referensbaslinjevärde ska kreatinfosfokinasnivåerna mätas och klinisk övervakning rekommenderas.

Om en patient tidigare har fått en muskelsjukdom vid användning av fibrat eller statin, får ett annat läkemedel i samma grupp endast sättas in med försiktighet. Om kreatinkinasnivåerna är signifikant förhöjda vid baslinjen ($> 5 \times \text{ULN}$) ska behandlingen inte sättas in.

Om det finns något annat skäl att misstänka myopati ska behandlingen sättas ut.

Behandling med Cholib ska upphöra temporärt några dagar före en större planerad operation och när ett större medicinskt eller kirurgiskt tillstånd uppstår.

Leversjukdomar

Förhöjda transaminasnivåer har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med simvastatin eller fenofibrat. I större delen av fallen var dessa förhöjningar övergående, små och asymtomatiska utan behov av att sätta ut behandlingen.

Transaminasnivåerna måste övervakas innan behandlingen inleds, var tredje månad under de första 12 månaderna och med jämna mellanrum därefter. Var uppmärksam på patienter som utvecklar ökade transaminasnivåer och sätt ut behandlingen om ASAT/SGOT- och ALAT/SGPT-nivåerna ökar till mer än 3 gånger den övre gränsen i normalintervallet.

När det förekommer indikativa symtom på hepatit (t.ex. ikterus, klåda) och diagnosen bekräftas av laborietester ska behandlingen med Cholib sättas ut.

Cholib ska användas med försiktighet av patienter som konsumerar stora mängder alkohol.

Pankreatit

Pankreatit har rapporterats hos patienter som tar fenofibrat (se avsnitt 4.3 och 4.8). Denna förekomst kan visa på en bristande effekt hos patienter med svår hypertriglyceridemi, en ökning av inducerade

pankreasenzym eller ett sekundärt fenomen som orsakats av gallsten eller obstruktion i den gemensamma gallgången på grund av gallstenssediment.

Njurfunktion

Cholib är kontraindicerat vid måttligt eller allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Cholib ska användas med försiktighet hos patienter med lindrig njurinsufficiens vars uppskattade glomerulära filtreringshastighet är 60 till 89 ml/min/1,73 m² (se avsnitt 4.2).

Reversibla ökningar i serumkreatinin har rapporterats hos patienter som får fenofibrat som monoterapi eller i kombination med statiner. Ökningarna av serumkreatinin var i regel stabila över tid utan bevis för fortsatta ökningar av serumkreatinin vid långtidsbehandling och nivåerna tenderade att återgå till baslinjen efter att behandlingen satts ut.

I kliniska studier hade 10 % av patienterna en kreatininökning från baslinjen som var större än 30 µmol/l vid kombinationsbehandling av fenofibrat och simvastatin jämfört med 4,4 % vid behandling med statin som monoterapi. 0,3 % av patienterna som fick kombinationsbehandling hade kliniskt relevanta ökningar av kreatinin till värden > 200 µmol/l.

Behandlingen ska avbrytas när kreatininnivån är 50 % över den övre normalvärdesgränsen. Det rekommenderas att kreatinin mäts under de första 3 månaderna efter påbörjad behandling och med jämna mellanrum därefter.

Interstitiell lungsjukdom

Fall av interstitiell lungsjukdom har rapporterats för vissa statiner och med fenofibrat vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Sjukdomen kännetecknas av bl.a. dyspné, torrhosta och försämrat allmäntillstånd (trötthet, viktnedgång och feber). Om man misstänker att en patient har utvecklat interstitiell lungsjukdom ska behandlingen med Cholib avbrytas.

Diabetes mellitus

Vissa uppgifter tyder på att gruppen statiner höjer blodglukosvärdet. Detta kan hos vissa patienter, med hög risk att drabbas av diabetes, orsaka hyperglykemi som kräver konventionell diabetesbehandling. Denna risk uppvägs dock av den minskade vaskulära risken med statiner och utgör därför inte något skäl för att avbryta statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6 till 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², förhöjda triglycerider, hypertoni) ska övervakas kliniskt och biokemiskt enligt gällande föreskrifter.

Venösa tromboemboliska händelser

I FIELD-studien rapporterades en statistiskt signifikant ökning av incidensen av lungemboli (0,7 % i placebogruppen jämfört med 1,1 % i fenofibratgruppen; p=0,022) och en statistiskt icke-signifikant ökning av djup ventrombos (placebo 1,0 %, 48/4 900 patienter jämfört med fenofibrat 1,4 %, 67/4 895; p=0,074). Den ökade risken för venösa trombotiska händelser kan relateras till den ökade homocysteinnivån, en riskfaktor för trombos och andra oidentifierade faktorer. Den kliniska signifikansen för detta är osäker. Därför bör försiktighet iaktas hos patienter med lungemboli i anamnesen.

Myasthenia gravis

I ett fåtal fall har statiner rapporterats inducera eller förvärra redan befintlig myasthenia gravis eller okulär myasteni (se avsnitt 4.8). Cholib ska sättas ut om symtomen förvärras. Återkomst av besvären har rapporterats när samma eller en annan statin (åter)insattes.

Hjälpämnen

Eftersom detta läkemedel innehåller laktos ska patienter med sällsynta ärftliga besvär med galaktosintolerans, total lapp-laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption inte ta detta läkemedel.

Eftersom detta läkemedel innehåller sackaros ska patienter med sällsynta ärftliga besvär med fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist inte ta detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per en tablett, d.v.s. det är näst intill ”natriumfritt”.

Detta läkemedel innehåller paraorange (E110) som kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Cholib.

Relevanta interaktioner för monobehandlingar

CYP 3A4-hämmare

Simvastatin är ett substrat för cytokrom P450 3A4.

Flera mekanismer kan bidra till potentiella interaktioner med HMG-CoA-reduktashämmare. Läkemedel eller (traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel som hämmar vissa enzymer (t.ex. CYP3A4) och/eller vägar för vissa transportörer (t.ex. OATP1B) kan öka plasmakoncentrationerna av simvastatin och simvastatinsyra och leda till ökad risk för myopati/rabdomyolys.

Potenta hämmare av cytokrom P450 3A4 ökar risken för myopati och rabdomyolys genom att de ökar koncentrationen av HMG-CoA-reduktashämmande aktivitet i plasma under simvastatinbehandling. Sådana hämmare inkluderar itraconazol, ketokonazol, posakonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV-proteashämmare (t.ex. nelfinavir), kobicistat och nefazodon.

Kombination med itraconazol, ketokonazol, posakonazol, HIV-proteashämmare (t.ex. nelfinavir), kobicistat, erytromycin, klaritromycin, telitromycin och nefazodon är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Om det inte går att undvika behandling med itraconazol, ketokonazol, posakonazol, erytromycin, klaritromycin eller telitromycin måste ett uppehåll i behandlingen med Cholib göras under behandlingen. Försiktighet ska iakttas när Cholib kombineras med vissa andra, mindre potenta CYP 3A4-hämmare: flukonazol, verapamil eller diltiazem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Läs förskrivningsinformationen för alla samtidigt använda läkemedel för ytterligare information om deras potentiella interaktioner med simvastatin och/eller potentialen för enzym- eller transportörförändringar samt möjliga doserings- och behandlingsjusteringar.

Danazol

Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig administrering av danazol och simvastatin. Simvastatindosen får inte överstiga 10 mg per dag för patienter som tar danazol. Därför är samtidig administrering av Cholib med danazol kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Ciklosporin

Risken för myopati/rabdomyolys ökar vid samtidig administrering av ciklosporin och simvastatin. Även om man inte vet exakt hur mekanismen fungerar har ciklosporin visat sig öka plasmaexponeringen (AUC) för simvastatinsyra, vilket sannolikt delvis beror på hämning av CYP 3A4 och OATP-1B1-transportör. Eftersom simvastatindosen inte får överstiga 10 mg per dag för patienter som tar ciklosporin är samtidig administrering av Cholib och ciklosporin kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Amiodaron, amlodipin, diltiazem och verapamil

Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig användning av amiodaron, amlodipin, diltiazem eller verapamil med simvastatin 40 mg per dag.

I en klinisk studie rapporterades myopati hos 6 % av patienterna som fick simvastatin 80 mg och amiodaron, jämfört med 0,4 % av patienterna som fick enbart simvastatin 80 mg.

Samtidig administrering av amlodipin och simvastatin orsakade en ökning av exponeringen för simvastatinsyra med 1,6 gånger.

Samtidig administrering av diltiazem och simvastatin orsakade en 2,7-faldig ökning av exponeringen för simvastatinsyra, vilket sannolikt beror på hämning av CYP 3A4.

Samtidig administrering av verapamil och simvastatin resulterade i en 2,3-faldig ökning av plasmaexponeringen för simvastatinsyra, vilket sannolikt delvis beror på hämning av CYP 3A4.

Därför får dosen av Cholib inte överstiga 145 mg/20 mg per dag för patienter som tar amiodaron, amlodipin, diltiazem eller verapamil.

Hämmare av bröstcancerresistensprotein (BCRP)

Samtidig administrering av läkemedel som hämmar BCRP, däribland läkemedel som innehåller elbasvir eller grazoprevir, kan leda till förhöjda plasmakoncentrationer av simvastatin och en ökad risk för myopati (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Andra statiner och fibrater

Gemfibrozil ökar AUC för simvastatinsyra med 1,9 gånger, antagligen på grund av hämning av glukuronideringen. Risken för myopati och rabdomyolys ökar signifikant vid samtidig användning av gemfibrozil och simvastatin. Risken för rabdomyolys ökar också för patienter som samtidigt får andra fibrater eller statiner. Därför är samtidig administrering av Cholib med gemfibrozil, andra fibrater och statiner kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Niacin (nikotinsyra)

Fall av myopati/rabdomyolys har associerats med samtidig administrering av statiner och niacin (nikotinsyra) i lipidmodifierande doser (≥ 1 g/dag), givet att niacin och statiner kan orsaka myopati när de ges ensamt.

Läkare som överväger kombinerad behandling med Cholib och lipidmodifierande doser (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyra) eller läkemedel som innehåller niacin ska noga väga den potentiella nyttan mot riskerna samt noggrant övervaka patienter för tecken eller symtom på muskelsmärta, -ömhet eller -svaghet, särskilt under de första månaderna av behandlingen och när dosen av något av läkemedlen ökas.

Fusidinsyra

Risken för myopati inklusive rabdomyolys kan öka vid samtidig administrering av systemisk fusidinsyra och statiner. Samtidig administrering med denna kombination kan orsaka förhöjda plasmakoncentrationer av båda medlen. Interaktionsmekanismen (oavsett om den är farmakodynamisk eller farmakokinetisk, eller både och) är ännu inte känd. Det finns rapporter om rabdomyolys (inklusive några dödsfall) hos patienter som får denna kombination.

Om behandlingen med fusidinsyra är nödvändig ska behandlingen med Cholib sättas ut under hela behandlingstiden med fusidinsyra. (Se även avsnitt 4.4.)

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice hämmar CYP 3A4. Samtidigt intag av stora mängder grapefruktjuice (över 1 liter om dagen) och simvastatin resulterade i en 7-faldig ökning av plasmaexponeringen för simvastatinsyra. Intag av 240 ml grapefruktjuice på morgonen och simvastatin på kvällen resulterade i en 1,9-faldig ökning av plasmaexponeringen för simvastatinsyra. Därför ska intag av grapefruktjuice under behandling med Cholib undvikas.

Kolkicin

Det finns rapporter om myopati och rabdomyolys vid samadministrering av kolkicin och simvastatin hos patienter med njurinsufficiens. Därför rekommenderas noggrann klinisk övervakning av dessa patienter när de tar kolkicin och Cholib.

Vitamin K-antagonister

Fenofibrat och simvastatin förstärker effekterna av vitamin K-antagonister och kan öka blödningsrisken. Dosen av dessa orala antikoagulantia bör minskas med ungefär en tredjedel i början av behandlingen och därefter gradvis justeras vid behov i enlighet med övervakat INR-värde. INR-värdet ska fastställas innan Cholib sätts in och tillräckligt ofta tidigt under behandlingen för att säkerställa att det inte förekommer några signifikanta förändringar av INR-värdet. När ett stabilt INR-värde finns dokumenterat kan det övervakas i de intervall som i regel rekommenderas för patienter på sådana orala antikoagulantia. Om dosen av Cholib ändras eller sätts ut ska samma förfarande upprepas. Cholib-behandling har inte associerats med blödningar hos patienter som inte tar antikoagulantia.

Glitazoner

Några fall av reversibel paradoxal minskning av HDL-C har rapporterats under samtidig administrering av fenofibrat och glitazoner. Därför bör HDL-C övervakas om Cholib samtidigt administreras med en glitazon och någon av behandlingarna bör avbrytas om HDL-C är för lågt.

Rifampicin

Eftersom rifampicin är en potent CYP 3A4-inducerare som interfererar med simvastatinmetabolismen kan patienter som genomgår långtidsbehandling med rifampicin (t.ex. behandling av tuberkulos) uppleva minskad effekt av simvastatin. Hos friska frivilliga personer minskade plasmaexponeringen för simvastatinsyra med 93 % vid samadministrering av rifampicin.

Farmakokinetiska effekter på andra läkemedel

Fenofibrat och simvastatin är varken hämmare eller inducerare av CYP 3A4. Därför förväntas inte Cholib påverka plasmakoncentrationerna av substanser som metaboliseras via CYP 3A4.

Fenofibrat och simvastatin är inte hämmare av CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 1A2. Fenofibrat är en lätt till måttlig hämmare av CYP 2C9 och en svag hämmare av CYP 2C19 och CYP 2A6.

Patienter som samtidigt får Cholib och läkemedel som metaboliseras av CYP 2C19, CYP 2A6 och i synnerhet CYP 2C9 med ett smalt terapeutiskt index ska övervakas noga och, vid behov, bör dessa läkemedel dosjusteras.

Interaktion mellan simvastatin och fenofibrat

Effekterna av upprepad administrering med fenofibrat på farmakokinetiken hos enkla eller multipla doser av simvastatin har undersökts i två små studier (n=12) följt av en större studie (n= 85) med friska studiedeltagare.

I den ena studien minskade AUC för simvastatinsyra (SVA), som är en stor aktiv simvastatinmetabolit, med 42 % (90 % CI 24 %–56 %) när en enkel dos på 40 mg simvastatin kombinerades med upprepad administrering av fenofibrat 160 mg. I den andra studien [Bergman et al, 2004] ledde upprepad samtidig administrering av både simvastatin 80 mg och fenofibrat 160 mg till en minskning av AUC för SVA på 36 % (90 % CI 30 %–42 %). I den större studien observerades en minskning av AUC för SVA på 21 % (90 % CI 14 %–27 %) efter upprepad samtidig administrering av simvastatin 40 mg och fenofibrat 145 mg på kvällen. Detta skiljde sig inte signifikant från den minskning av AUC för SVA på 29 % (90 % CI 22 %–35 %) som observerades när den samtidiga administreringen skedde med 12 timmars mellanrum: simvastatin 40 mg på kvällen och fenofibrat 145 mg på morgonen.

I studien undersöktes inte om fenofibrat hade någon effekt på några andra aktiva simvastatinmetaboliter.

Den exakta interaktionsmekanismen är inte känd. I tillgängliga kliniska data ansågs inte effekten på minskning av LDL-C skilja sig signifikant från monobehandling med simvastatin när LDL-C hålls på rätt nivå vid tidpunkten för behandlingens början.

Den upprepade administreringen av simvastatin på 40 eller 80 mg, den högsta registrerade dosen, påverkade inte plasmanivåerna av fenofibrinsyra vid steady-state.

Förskrivningsrekommendationer för interagerande substanser sammanfattas i tabellen nedan (se även avsnitt 4.2 och 4.3).

Interagerande substanser	Förskrivningsrekommendationer
Potenta CYP 3A4-hämmare: Itrakonazol Ketokonazol Flukonazol Posakonazol Erytromycin Klaritromycin Telitromycin HIV-proteashämmare (t.ex. nelfinavir) Nefazodon Kobicistat	Kontraindicerat med Cholib
Danazol Ciklosporin	Kontraindicerat med Cholib
Gemfibrozil, andra statiner och fibrater	Kontraindicerat med Cholib
Amiodaron Verapamil Diltiazem Amlodipin	Förskriv inte mer än en Cholib 145 mg/20 mg per dag, om inte den kliniska nyttan uppväger risken
Elbasvir Grazoprevir	Förskriv inte mer än en Cholib 145 mg/20 mg per dag
Glekaprevir Pibrentasvir	Kontraindicerat med Cholib
Niacin (nikotinsyra) ≥ 1 g/dag	Undvik med Cholib om inte den kliniska nyttan uppväger risken Övervaka patienterna för eventuella tecken och symtom på muskelsmärta, -ömheter och -svaghet
Fusidinsyra	Patienterna ska övervakas noga. Ett tillfälligt uppehåll i behandlingen med Cholib kan övervägas
Grapefruktjuice	Undvik tillsammans med Cholib
Vitamin K-antagonister	Justera dosen av dessa orala antikoagulantia i enlighet med övervakat INR-värde
Glitazoner	Övervaka HDL-C och avbryt någon av behandlingarna (glitazon eller Cholib) om HDL-C är för lågt

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Cholib

Eftersom simvastatin är kontraindicerat under graviditet (se nedan) är Cholib kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Fenofibrat

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av fenofibrat i gravida kvinnor. Djurstudier har visat embryotoxiska effekter vid doser inom intervallet för maternell toxicitet (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Därför får fenofibrat endast användas under graviditet efter en noggrann nytta-/riskbedömning.

Simvastatin

Simvastatin är kontraindicerat under graviditet. Säkerheten för gravida kvinnor har inte fastställts. Behandling av modern med simvastatin kan minska de fetala nivåerna av mevalonat vilket är en prekursor för biosyntes av kolesterol. Av dessa skäl får inte simvastatin användas av kvinnor som är gravida, försöker att bli gravida eller misstänker att de är gravida. Behandling med simvastatin kan upphöra under graviditeten eller tills det har fastställts att kvinnan inte är gravid.

Amning

Det är okänt om fenofibrat, simvastatin och/eller metaboliter därav utsöndras i bröstmjolk. Därför är Cholib kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Reversibla effekter på fertilitet har observerats hos djur (se avsnitt 5.3).

Det finns inga kliniska data om fertilitet från användningen av Cholib.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fenofibrat har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Det finns rapporter om sällsynta fall av yrsel med simvastatin efter marknadsintroduktion. Denna biverkan bör beaktas när man framför fordon eller använder maskiner under behandling med Cholib.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade läkemedelsbiverkningarna under Cholib-behandling är förhöjt blodkreatinin, övre luftvägsinfektion, ökat trombocyttal, gastroenterit och förhöjt ALAT.

Tabell med biverkningar

I fyra dubbelblinda kliniska studier på 24 veckor fick 1 237 patienter behandling med samadministrerat fenofibrat och simvastatin. I en poolad analys av dessa fyra studier var utsättningsfrekvensen på grund av behandlingsframkallade biverkningar 5,0 % (51 patienter av 1 012) efter 12 veckors behandling med fenofibrat och simvastatin 145 mg/20 mg per dag och 1,8 % (4 patienter av 225) efter 12 veckors behandling med fenofibrat och simvastatin 145 mg/40 mg per dag.

De behandlingsframkallade biverkningar som förekom hos patienter som fått samadministrerat fenofibrat och simvastatin listas nedan efter klassificering av organsystem och frekvens.

Biverkningarna av Cholib stämmer överens med de kända biverkningar som förekommer för dess aktiva substanser: fenofibrat och simvastatin.

Biverkningarnas frekvens kategoriseras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar som observerats med samadministrering av fenofibrat och simvastatin (Cholib)

Organklass	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion, gastroenterit	Vanliga
Blodet och lymfsystemet	Ökat trombocyttal	Vanliga
Lever och gallvägar	Förhöjt ALAT	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Dermatit och eksem	Mindre vanliga
Undersökningar	Förhöjt blodkreatinin (se avsnitt 4.3 och 4.4)	Mycket vanliga

Beskrivning av utvalda biverkningar

Förhöjt blodkreatinin: 10 % av patienterna hade en kreatininökning från baslinjen som var större än 30 µmol/l vid samtidig administrering av fenofibrat och simvastatin jämfört med 4,4 % vid monobehandling med statin. 0,3 % av patienterna som fick samadministrering hade kliniskt relevanta ökning av kreatinin till värden ≥ 200 µmol/l.

Ytterligare information om den enskilda aktiva substansen i en fast doskombination

Nedan listas ytterligare potentiellt förekommande biverkningar med Cholib som är associerade med användning av läkemedel som innehåller simvastatin eller fenofibrat och som observerades i kliniska studier och efter marknadsintroduktion. Frekvenskategorierna är baserade på tillgänglig information om simvastatin och fenofibrat från produktresuméer tillgängliga i EU.

Organklass	Biverkningar (fenofibrat)	Biverkningar (simvastatin)	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Minskat hemoglobin		Sällsynta
	Minskat antal vita blodkroppar	Anemi	Sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighet		Sällsynta
		Anafylaxi	Mycket sällsynta
Metabolism och nutrition		Diabetes mellitus****	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar		Insomnia	Mycket sällsynta
		Sömnrubbingar, inklusive mardrömmar, depression	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk		Mindre vanliga
		Parestesi, yrsel, perifer neuropati	Sällsynta
		Försämrat minne/minnesförlust	Sällsynta
		Myasthenia gravis	Ingen känd frekvens
Ögon		Dimsyn, nedsatt syn	Sällsynta
		Okulär myasteni	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Tromboembolism (lungemboli, djup ventrombos)*		Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Interstitiell lungsjukdom	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Gastrointestinala tecken och symtom (buksmärta, illamående, kräkningar, diarré, gasbildning)		Vanliga
	Pankreatit*		Mindre vanliga
		Förstoppning, dyspepsi	Sällsynta
Lever och gallvägar	Förhöjda transaminaser		Vanliga
	Kolelitis		Mindre vanliga
	Komplikationer av kolelitis (t.ex. kolecystit, kolangit, gallgångskolik)		Ingen känd frekvens
		Ökning av gammaglutamyltransferas	Sällsynta

Organklass	Biverkningar (fenofibrat)	Biverkningar (simvastatin)	Frekvens
		Hepatit/ikterus Leversvikt	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Allvarliga kutana reaktioner (t.ex. erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys osv.)		Ingen känd frekvens
	Kutan överkänslighet (t.ex. utslag, klåda, urtikaria)		Mindre vanliga
	Alopeci		Sällsynta
	Fotokänslighetsreaktioner		Sällsynta
		Överkänslighetssyndrom***	Sällsynta
		Läkemedelsrelaterade likenoida utslag	Mycket sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelsjukdomar (t.ex. myalgi, myosit, muskelspasmer och muskelsvaghet)		Mindre vanliga
	Rabdomyolys med eller utan njursvikt (se avsnitt 4.4),		Sällsynta
		Myopati** Immunmedierad nekrotiserande myopati (se avsnitt 4.4) Tendinopati	Sällsynta Ingen känd frekvens
		Muskelbristning	Mycket sällsynta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sexuell dysfunktion		Mindre vanliga
		Erektill dysfunktion	Ingen känd frekvens
		Gynekomasti	Mycket sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni	Sällsynta
Undersökningar	Förhöjd homocysteinnivå i blodet (se avsnitt 4.4)*****		Mycket vanliga
	Förhöjd urea i blodet		Sällsynta
		Förhöjda alkaliska fosfataser i blodet	Sällsynta
		Förhöjd kreatinfosfokinasnivå i blodet	Sällsynta
		Förhöjt glykolyserat hemoglobin	Ingen känd frekvens
		Förhöjd blodglukos	Ingen känd frekvens

Beskrivning av utvalda biverkningar

Pankreatit

* I FIELD-studien, en randomiserad placebokontrollerad studie som utfördes på 9 795 patienter med diabetes mellitus typ 2, observerades en statistiskt signifikant ökning av pankreatitfall bland patienter som fick fenofibrat jämfört med patienter som fick placebo (0,8 % jämfört med 0,5 %; p=0,031).

Tromboembolism

* I FIELD-studien rapporterades en statistiskt signifikant ökning av incidensen av lungemboli (0,7 % [32/4 900 patienter] i placebogruppen jämfört med 1,1 % [53/4 895 patienter] i fenofibratgruppen; $p=0,022$) och en statistiskt icke-signifikant ökning av djup ventrombos (placebo: 1,0 % [48/4 900 patienter] jämfört med fenofibrat 1,4 % [67/4 895 patienter]; $p=0,074$).

Myopati

** I en klinisk studie var myopati vanligt hos patienter som behandlades med simvastatin 80 mg/dag jämfört med patienter som behandlades med 20 mg/dag (1,0 % resp. 0,02 %).

Överkänslighetssyndrom

*** Det finns sällsynta rapporter om uppenbara överkänslighetssyndrom som har inkluderat några av följande kännetecken: angioödem, lupusliknande syndrom, polymyalgia rheumatica, dermatomyosit, vaskulit, trombocytopeni, eosinofili, förhöjd blodsänka (SR), artrit och artralgi, urtikaria, fotokänslighet, feber, blodvallningar, dyspné och sjukdomskänsla.

Diabetes mellitus

**** Diabetes mellitus: Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6 till 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², förhöjda triglycerider, hypertoni) ska övervakas kliniskt och biokemiskt enligt gällande föreskrifter.

Förhöjd homocysteinnivå i blodet

***** I FIELD-studien var den genomsnittliga ökningen av homocysteinnivån i blodet hos patienter som behandlades med fenofibrat 6,5 µmol/l, och denna ökning var reversibel vid utsättning av fenofibratbehandlingen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdosering

Cholib

Det finns inget känt motmedel. Om man misstänker en överdosering ska symtomatisk behandling och lämpliga stödåtgärder sättas in efter behov.

Fenofibrat

Endast anekdotiska fall av överdosering av fenofibrat har rapporterats. I de flesta fall rapporterades inga symtom på överdosering. Fenofibrat kan inte elimineras via hemodialys.

Simvastatin

Ett fåtal fall av överdosering med simvastatin har rapporterats. Den tagna maxdosen var 3,6 g. Alla patienter tillfrisknade utan följsjukdomar. Det finns ingen särskild behandling i händelse av en överdosering. I sådana fall ska symtomatiska och stödjande åtgärder vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar serumlipidnivåerna, HMG-CoA-reduktashämmare i kombination med andra lipidmodifieringsmedel, ATC-kod: C10BA04

Verkningsmekanism

Fenofibrat

Fenofibrat är ett fibrinsyraderivat vars lipidmodifierande effekter som rapporterats hos människor medieras via aktivering av PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor typ alfa).

Via aktivering av PPAR α aktiverar fenofibrat produktionen av lipoproteinlipas och minskar produktionen av apoprotein C-III. Aktivering av PPAR α inducerar även en ökning av syntesen av apoprotein A-I och A-II.

Simvastatin

Simvastatin, som är en inaktiv lakton, hydrolyseras i levern till den motsvarande aktiva beta-hydroxisyraformen som har en potent hämmande aktivitet på HMG-CoA-reduktas (3-hydroxi-3-metylglutaryl-CoA-reduktas). Detta enzym katalyserar omvandlingen av HMG-CoA till mevalonat, ett hastighetsbegränsande steg tidigt i biosyntesen av kolesterol.

Cholib

Cholib innehåller fenofibrat och simvastatin, som har olika verkningsätt vilket beskrivs ovan.

Farmakodynamisk effekt

Fenofibrat

Studier med fenofibrat på lipoproteinfraktioner visar minskade nivåer av LDL och VLDL-kolesterol (VLDL-C). HDL-C-nivåerna är ofta förhöjda. LDL och VLDL-triglycerider minskar. Den totala effekten är en minskning av kvoten mellan LDL/VLDL och HDL.

Fenofibrat har också en urinsyraeffekt som leder till en minskning av urinsyranivåerna med cirka 25 %.

Simvastatin

Simvastatin har visat sig minska både normala och förhöjda koncentrationer av LDL-C. LDL bildas av VLDL-protein och kataboliseras huvudsakligen av högaffinitetsreceptorer för LDL. Mekanismen för simvastatinets LDL-sänkande effekt kan involvera både sänkning av koncentrationen av VLDL-C och induktion av LDL-receptorn, vilket leder till minskad produktion och ökad katabolism av LDL-C. Apolipoprotein B sjunker också avsevärt under behandling med simvastatin. Dessutom ger simvastatin en måttlig höjning av HDL-C och sänker triglyceridkoncentrationen i plasma. Till följd av dessa förändringar sjunker kvoterna mellan TC och HDL-C och mellan LDL-C och HDL-C.

Cholib

Simvastatinets och fenofibratets respektive effekter kompletterar varandra.

Klinisk effekt och säkerhet

Cholib

Fyra centrala kliniska studier genomfördes i det kliniska programmet. Totalt deltog 7 583 patienter med blandad dyslipidemi i en 6 veckor lång run-in-period. Av dessa randomiserades 2 474 patienter för en 24-veckorsbehandling. 1 237 patienter fick fenofibrat och simvastatin samadministrerat och 1 230 patienter fick monobehandling med statin, allt administrerat på kvällen.

Använd statintyp och -dos:

		Vecka 0 till vecka 12		Vecka 12 till vecka 24	
Studie	Statin 6 veckors run-in	Statin monobehandling	Fenofibrat/simvastatin i kombination	Statin monobehandling	Fenofibrat/simvastatin i kombination
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	atorvastatin	simvastatin 20 mg	atorvastatin	simvastatin 40 mg

	10 mg	10 mg		20 mg	
0504	pravastatin 40 mg	pravastatin 40 mg	simvastatin 20 mg	pravastatin 40 mg	simvastatin 40 mg

Cholib 145/40

Studie 0502 utvärderade en konstant dos av kombinerat fenofibrat/simvastatin och jämförelsestatin under hela den dubbelblinda perioden på 24 veckor. Det primära effektivitetskriteriet var bättre resultat med kombinationen fenofibrat 145 mg och simvastatin 40 mg jämfört med simvastatin 40 mg när det gäller minskning av TG och LDL-C och ökning av HDL-C efter 12 veckor.

I vecka 12 och vecka 24 visade kombinationen fenofibrat 145 mg och simvastatin 40 mg (F145/S40) på bättre resultat än simvastatin 40 mg (S40) vad gäller minskning av TG och ökning av HDL-C. Kombinationen F145/S40 visade endast bättre resultat än S40 vad gäller minskning av LDL-C i vecka 24, då resultatet gick från en icke-signifikant ytterligare minskning av LDL-C på 1,2 % i vecka 12 till en statistiskt signifikant minskning på 7,2 % i vecka 24.

Procentuell förändring av TG, LDL-C och HDL-C från baslinjen till vecka 12 och 24				
Fullständig analys av studiedeltagarnas prover				
Lipidparameter (mmol/l)	Feno 145+Simva 40 (N=221)	Simva 40 (N=219)	Behandlingsjämförelse*	P-värde
Efter 12 veckor	Genomsnittlig förändring i % (SD)			
TG	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
LDL-C	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
HDL-C	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
Efter 24 veckor	Genomsnittlig förändring i % (SD)			
TG	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
LDL-C	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
HDL-C	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

*Behandlingsjämförelsen består av skillnaden mellan LS-medelvärde för Feno 145 + Simva 40 och Simva 40 samt motsvarande 95 % CI.

Resultaten för de intressanta biologiska parametrarna i vecka 24 presenteras i tabellen nedan. Med statistisk signifikans visade F145/S40 bättre resultat för alla parametrar utom för ökning av ApoA1.

ANCOVA (kovariansanalys) av procentuell förändring av TC, icke-HDL-C, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI och fibrinogen från baslinjen till vecka 24 – Fullständig analys av studiedeltagarnas prover					
Parameter	Behandlingsgrupp	N	Medelvärde (SD)	Behandlingsjämförelse*	P-värde
TC (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-4,95 (18,59) 1,69 (20,45)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
Non-HDL-C (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-7,62 (23,94) 2,52 (26,42)	-10,33 (-14,94; -5,72)	<0,001
Apo AI (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	5,79 (15,96) 4,02 (13,37)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084
Apo B (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-2,95 (21,88) 6,04 (26,29)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
Apo B/Apo AI	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
Fibrinogen* (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

*Behandlingsjämförelsen består av skillnaden mellan LS-medelvärdet för Feno 145 + Simva 40 och Simva 40 samt motsvarande 95 % CI. LS (minsta kvadratmetoden) SD (standardavvikelse)

Cholib 145/20

Studie 0501 utvärderade två olika doser av kombinerat fenofibrat/simvastatin jämfört med simvastatin 40 mg i en 24 veckor lång dubbelblind period. Det primära effektivitetskriteriet var bättre resultat med kombinationen fenofibrat 145 mg och simvastatin 20 mg jämfört med simvastatin 40 mg när det gäller minskning av TG och ökning av HDL-C samt minst lika bra resultat när det gäller minskning av LDL-C efter 12 veckor.

Genomsittlig procentuell förändring från baslinjen till vecka 12 Fullständig analys av studiedeltagarnas prover				
Parameter	Feno 145+Simva 20 (N=493) Medelvärde (SD)	Simva 40 (N=505) Medelvärde (SD)	Behandlingsjämförelse*	P-värde
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)	NA
HDL-C (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
TC (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Non-HDL-C (mmol/l)	-9,79 (21,32)	-9,79 (20,14)	-0,11 (-2,61; 2,39)	0,931
Apo AI (g/l)	3,97 (13,15)	0,94 (13,03)	2,98 (1,42; 4,55)	<0,001
Apo B (g/l)	-6,52 (21,12)	-7,97 (17,98)	1,22 (-1,19; 3,63)	0,320
Apo B/Apo AI	-8,49 (24,42)	-7,94 (18,96)	-0,73 (-3,44; 1,97)	0,595
Fibrinogen (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	<0,001

*Behandlingsjämförelse: skillnaden mellan LS-medelvärdet för Feno 145 + Simva 20 och Simva 40 samt tillhörande 95 % konfidensintervall

Efter de första 12 veckorna med behandling visade kombinationen fenofibrat 145 mg och simvastatin 20 mg på bättre resultat än simvastatin 40 mg vad gäller minskning av TG och ökning av HDL-C, men kriteriet för minst lika bra resultat för LDL-C uppnåddes inte. Kombinationen av fenofibrat 145 mg och simvastatin 20 mg visade med statistisk signifikans på bättre resultat vad gäller ökning av ApoAI och minskning av fibrinogen jämfört med simvastatin 40 mg.

Stödstudie

Lipidstudien ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) var en randomiserad placebokontrollerad studie på 5 518 patienter med diabetes mellitus typ 2 som behandlades med fenofibrat i tillägg till simvastatin. Behandling med fenofibrat+simvastatin visade inte några signifikanta skillnader jämfört med monobehandling med simvastatin i det sammansatta primära utfallet av icke-fatal myokardinfarkt, icke-fatal stroke och kardiovaskulär död (riskkvot [HR] 0,92; 95 % CI 0,79–1,08, $p=0,32$; absolut riskreduktion: 0,74 %). I den förspecifierade undergruppen med dyslipidemipatienter, definierade som de i den lägsta tertilen för HDL-C (≤ 34 mg/dl eller 0,88 mmol/l) och den högsta tertilen för TG (≥ 204 mg/dl eller 2,3 mmol/l) vid baslinjen, visade behandling med fenofibrat+simvastatin en relativ reduktion på 31 % jämfört med monobehandling med simvastatin i det sammansatta primära utfallet (riskkvot [HR] 0,69; 95 % CI 0,49–0,97, $p=0,03$; absolut riskreduktion: 4,95 %). I en analys av en annan förspecifierad undergrupp identifierades en statistiskt signifikant behandlingsinteraktion relaterad till kön ($p=0,01$) som indikerade en möjlig behandlingsnytta med kombinationsbehandling hos män ($p=0,037$) men en potentiellt högre risk i det primära utfallet för kvinnor som fick kombinationsbehandling jämfört med monobehandling med simvastatin ($p=0,069$). Detta observerades inte i den ovan nämnda undergruppen med dyslipidemipatienter, men det fanns heller inga tydliga belägg för nytta hos kvinnor med dyslipidemi som behandlades med fenofibrat+simvastatin, och en eventuellt skadlig effekt hos denna undergrupp kunde inte uteslutas.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Cholib, för alla grupper av den pediatrika populationen för kombinerad dyslipidemi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De geometriska medelkvoterna och 90 % CI för jämförelse av AUC, AUC(0-t) och $C_{\max}$ för de aktiva metaboliterna, fenofibrinsyra och simvastatinsyra vid den fasta doskombinationen Cholib 145 mg/20 mg tablett och samtidig administrering av separata tabletter med 145 mg fenofibrat och 20 mg simvastatin som användes i det kliniska programmet, låg alla inom intervallet för bioekvivalens på 80–125 %.

Det geometriska medelvärde för den maximala plasmanivån ($C_{\max}$) av den inaktiva modersubstansen av simvastatinet var 2,7 ng/ml för den fasta doskombinationen Cholib 145 mg/20 mg tablett och 3,9 ng/ml för samtidig administrering av de separata tabletterna med 145 mg fenofibrat respektive 20 mg simvastatin som användes i det kliniska programmet.

De geometriska medelkvoterna och 90 % CI för jämförelse av plasmaexponeringen (AUC och AUC(t-0)) för simvastatin, efter administrering av den fasta doskombinationen Cholib 145 mg/20 mg tablett och efter samadministrering av de separata tabletterna med 145 mg fenofibrat respektive 20 mg simvastatin som användes i det kliniska programmet, låg alla inom intervallet för bioekvivalens på 80–125 %.

Absorption

Efter oral administrering av fenofibrat nås maxkoncentrationen ($C_{\max}$) i plasma inom 2 till 4 timmar. Plasmakoncentrationerna är stabila under pågående behandling hos alla patienter.

Fenofibrat är olösligt i vatten och måste intas med mat för att underlätta absorptionen. Användningen av mikroniserat fenofibrat och NanoCrystal®-teknik för formuleringen av tablett med fenofibrat 145 mg ökar dess absorption.

I motsats till tidigare fenofibratformuleringar är maxkoncentrationen i plasma och den totala exponeringen för denna formulering inte beroende av matintaget.

En studie om matens effekt involverade administrering av denna formulering av tabletter med fenofibrat 145 mg till friska frivilliga kvinnor och män under fasteförhållanden samt i samband med en måltid med högt fettinnehåll. Resultaten indikerade att exponering (AUC och C_{max}) för fenofibrinsyra inte påverkas av mat.

Därför kan fenofibratet i Cholib tas utan hänsyn till måltiderna.

Kinetikstudier som följde efter administreringen av en enstaka dos och fortsatt behandling har visat att läkemedlet inte ackumuleras.

Simvastatin är en inaktiv lakton som snabbt hydrolyseras in vivo till motsvarande beta-hydroxysyra, som en potent hämmare av HMG-CoA-reduktas. Hydrolysen sker huvudsakligen i levern, hydrolyshastigheten i human plasma är mycket långsam.

Simvastatin absorberas väl och genomgår omfattande förstapassageextraktion i levern. Extraktionen i levern är beroende av leverblodflödet. Levern är det primära effektorganet för den aktiva formen. Beta-hydroxysyrans tillgänglighet för den systemiska cirkulationen efter en oral dos simvastatin konstaterades vara mindre än 5 % av dosen. Maximal plasmakoncentration av aktiva hämmare uppnås ca 1–2 timmar efter administrering med simvastatin. Samtidigt matintag påverkar inte absorptionen.

Farmakokinetiken för enstaka och upprepade doser simvastatin visade att ingen ansamling av läkemedlet sker efter upprepade doser.

Distribution

Fenofibrinsyra är starkt bundet till plasmaalbumin (mer än 99 %).

Proteinbindningsgraden för simvastatin och dess aktiva metabolit är >95 %.

Metabolism och eliminering

Efter oral administrering hydrolyseras fenofibrat snabbt av esteraser till den aktiva metaboliten fenofibrinsyra. Inget oförändrat fenofibrat kan upptäckas i plasman. Fenofibrat är inte ett substrat för CYP 3A4. Det sker ingen mikrosomal metabolism i levern.

Läkemedlet utsöndras huvudsakligen med urinen. Praktiskt taget allt läkemedel elimineras inom 6 dagar. Fenofibrat utsöndras huvudsakligen som fenofibrinsyra och dess glukuronidkonjugat. Hos äldre patienter ändras inte fenofibrinsyrans uppenbara totala plasmaclearance.

Kinetikstudier som följde efter administreringen av en enstaka dos och fortsatt behandling har visat att läkemedlet inte ackumuleras. Fenofibrinsyra elimineras inte via hemodialys.

Genomsnittlig halveringstid i plasma: fenofibrinsyrans elimineringshalveringstid i plasma är ungefär 20 minuter.

Simvastatin är ett substrat för CYP 3A4 och för effluxtransportören BCRP. Simvastatin tas upp aktivt i hepatocyterna av transportören OATP1B1. Simvastatins huvudmetaboliter i human plasma är beta-hydroxysyra och fyra ytterligare aktiva metaboliter. Efter en oral dos av radioaktivt simvastatin till människa utsöndrades 13 % av radioaktiviteten i urinen och 60 % i feces inom 96 timmar. Mängden som återfanns i feces utgörs av absorberade läkemedelsekvivalenter utsöndrade i gallan samt icke absorberat läkemedel. Efter en intravenös injektion av beta-hydroxysyrametaboliten var den genomsnittliga halveringstiden 1,9 timmar. Ett genomsnitt på endast 0,3 % av den intravenösa dosen utsöndrades i urinen som hämmare.

Effekterna av upprepad administrering med fenofibrat på farmakokinetiken hos enkla eller multipla doser av simvastatin har undersökts i två små studier (n=12) följt av en större studie (n= 85) med friska studiedeltagare.

I den ena studien minskade AUC för simvastatinsyra (SVA), som är en stor aktiv simvastatinmetabolit, med 42 % (90 % CI 24 %–56 %) när en enkel dos på 40 mg simvastatin

kombinerades med upprepad administrering av fenofibrat 160 mg. I den andra studien [Bergman et al, 2004] ledde upprepad samtidig administrering av både simvastatin 80 mg och fenofibrat 160 mg till en minskning av AUC för SVA på 36 % (90 % CI 30 %–42 %). I den större studien observerades en minskning av AUC för SVA på 21 % (90 % CI 14 %–27 %) efter upprepad samtidig administrering av simvastatin 40 mg och fenofibrat 145 mg på kvällen. Detta skiljde sig inte signifikant från den minskning av AUC för SVA på 29 % (90 % CI 22 %–35 %) som observerades när den samtidiga administreringen skedde med 12 timmars mellanrum: simvastatin 40 mg på kvällen och fenofibrat 145 mg på morgonen.

I studien undersöktes inte om fenofibrat hade någon effekt på några andra aktiva simvastatinmetaboliter.

Den exakta interaktionsmekanismen är inte känd. I tillgängliga kliniska data ansågs inte effekten på minskning av LDL-C skilja sig signifikant från monobehandling med simvastatin när LDL-C hålls på rätt nivå vid tidpunkten för behandlingens början.

Den upprepade administreringen av simvastatin på 40 eller 80 mg, den högsta registrerade dosen, påverkade inte plasmanivåerna av fenofibrinsyra vid steady-state.

Särskilda populationer

Bärare av SLCO1B1-genen med allel c.521T>C har lägre OATP1B1-aktivitet. Genomsnittlig exponering (AUC) för den aktiva huvudmetaboliten, simvastatinsyra, är 120 % hos heterozygota bärare (CT) av C-allelen och 221 % hos homozygota bärare (CC) jämfört med patienter som har den vanligaste genotypen (TT). C-allelen har en frekvens på 18 % inom den europeiska populationen. Hos patienter med SLCO1B1-polymorfism finns en risk för ökad exponering för simvastatin, vilket kan leda till ökad risk för rabdomyolys (se avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga prekliniska studier har utförts med den fasta doskombinationen Cholib.

Fenofibrat

Studier avseende akut toxicitet visade inte någon relevant information om specifik toxicitet för fenofibrat.

I en oral, icke-klinisk tremånadersstudie på råttor med fenofibrinsyra, den aktiva metaboliten för fenofibrat, observerades toxicitet för degeneration av skelettmuskulaturen (särskilt råttor med hög nivå av långsamt oxidativa typ I-myofibrer) och degeneration av hjärtat, anemi och minskad kroppsvikt vid exponeringsnivåer ≥ 50 gånger den humana exponeringen för skelettoxicitet och >15 gånger för kardiomyototoxicitet.

Reversibla sår och erosioner i magtarmkanalen förekom hos hundar som behandlades under 3 månader vid exponeringar cirka 7 gånger den kliniska AUC:n.

Studier avseende mutagenicitet för fenofibrat har varit negativa.

I studier avseende karcinogenicitet har levertumörer observerats hos råttor och möss, vilka har orsakats av peroxisomproliferation. Dessa förändringar är specifika för gnagare och har inte observerats hos några andra arter vid jämförbara dosnivåer. Detta har ingen relevans för den terapeutiska användningen hos människa.

Studier på möss, råttor och kaniner visade inte någon teratogen effekt. Embryotoxiska effekter har observerats vid doser inom intervallet för maternell toxicitet. Vid höga doser observerades förlängning av graviditetstiden och svårigheter under förlossningen.

Inga effekter på fertiliteten upptäcktes i icke-kliniska studier avseende reproduktionseffekter som utfördes med fenofibrat. Men reversibel hypospermi och testikulär vakuolation och omogna äggstockar observerades i en studie avseende allmäntoxicitet för fenofibrinsyra hos unga hundar.

Simvastatin

Gångse studier avseende farmakodynamik, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Vid maximalt tolererade doser hos både råtta och kanin orsakade simvastatin inga fostermissbildningar och hade ingen effekt på fertilitet, reproduktionsförmåga eller neonatal utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Butylhydroxianisol (E320)
Laktosmonohydrat
Natriumlaurilsulfat
Stärkelse, pregelatiniserad (majs)
Dokusatnatrium
Sackaros
Citronsyramonohydrat (E330)
Hypromellos (E464)
Krospovidon (E1202)
Magnesiumstearat (E572)
Silikoniserad mikrokristallin cellulosa (bestående av cellulosa, mikrokristallin och kiseldioxid, kolloidalt vattenfri)
Ascorbinsyra (E300)

Filmdragering:

Poly (vinylalkohol), delvis hydrolyserad (E1203)
Titandioxid (E171)
Talk (E553b)
Lecitin (från sojaböna (E322))
Xantangummi (E415)
Järnoxid, röd (E172)
Järnoxid, gul (E172)
Paraorange (E110)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminium-blisterkartor

Förpackningsstorlekar: 10, 30 och 90 mg filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/866/001-002

EU/1/13/866/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 Augusti 2013

Datum för den senaste förnyelsen: 16 maj 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cholib 145 mg/40 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 145 mg fenofibrat och 40 mg simvastatin.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 194,7 mg laktos (som monohydrat), 145 mg sackaros och 0,8 mg lecitin (från sojaböna (E322)).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Oval bikonvex, tegelröd, filmdragerad tablett med fasade kanter och 145/40 på ena sidan. Diameterstorleken är cirka $19,3 \times 9,3$ mm och tablettens vikt är ungefär 840 mg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cholib är avsett som komplement till diet och motion för vuxna patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom och blandad dyslipidemi för att minska triglyceridnivåerna och öka nivåerna av HDL-C samtidigt som LDL-C är välkontrollerat med motsvarande dos simvastatin som monoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Sekundära orsaker till hyperlipidemi, t.ex. okontrollerad diabetes mellitus typ 2, hypotyroidism, nefrotiskt syndrom, dysproteinemi, obstruktiv leversjukdom, farmakologisk behandling (som orala östrogener) och alkoholism, ska behandlas ordentligt, innan man överväger behandling med Cholib och patienter ska sättas på en kolesterol- och triglyceridsänkande standarddiet som ska fortgå under behandlingen.

Dosering

Den rekommenderade dosen är en tablett per dag. Grapefruktjuice ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Behandlingssvar ska övervakas genom bestämning av serumlipidvärden (totalt kolesterol (TC), LDL-C, triglycerider (TG)).

Äldre patienter (≥ 65 år)

Ingen dosjustering är nödvändig. Den vanliga dosen rekommenderas, utom vid nedsatt njurfunktion med en uppskattad glomerulär filtreringshastighet på < 60 ml/min/1,73 m² där Cholib är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Cholib är kontraindicerat för patienter med måttlig till allvarlig njurinsufficiens vars uppskattade glomerulära filtreringshastighet är < 60 ml/min/1,73 m² (se avsnitt 4.3).

Cholib ska användas med försiktighet hos patienter med lindrig njurinsufficiens vars uppskattade glomerulära filtreringshastighet är 60 till 89 ml/min/1,73 m² (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Cholib har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion och är därför kontraindicerat för denna population (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Cholib är kontraindicerat för barn och ungdomar upp till 18 års ålder (se avsnitt 4.3).

Samtidig behandling

För patienter som tar läkemedel innehållande elbasvir eller grazoprevir samtidigt med Cholib bör dosen simvastatin inte överstiga 20 mg/dag. (Se avsnitt 4.4 och 4.5.)

Administreringssätt

Varje tablett ska sväljas hel med ett glas vatten. Tabletten får inte krossas eller tuggas. De kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna jordnöt, soja eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se även avsnitt 4.4)
- Känd fotoallergi eller fototoxisk reaktion vid behandling med fibrater eller ketoprofen
- Aktiv leversjukdom eller oförklarliga bestående förhöjningar av serumtransaminaser
- Känd sjukdom i gallblåsan
- Kronisk eller akut pankreatit med undantag för akut pankreatit på grund av allvarlig hypertriglyceridemi
- Måttlig till allvarlig njurinsufficiens (uppskattad glomerulär filtreringshastighet < 60 ml/min/1,73 m²)
- Samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare (läkemedel som ökar AUC ungefär 5 gånger eller mer) (t.ex. itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, HIV-proteashämmare (t.ex. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och läkemedel som innehåller kobicistat) (se avsnitt 4.4 och 4.5)
- Samtidig administrering av gemfibrozil, ciklosporin eller danazol (se avsnitt 4.4 och 4.5)
- Samtidig administrering av glekaprevir, pibrentasvir elbasvir eller grazoprevir (se avsnitt 4.5)
- Pediatrisk population (ålder under 18 år)
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6)
- Personlig anamnes med myopati och/eller rabdomyolys med statiner och/eller fibrater eller bekräftad förhöjning av kreatinfosfokinas över 5 gånger den övre normalvärdesgränsen (ULN) under tidigare statinbehandling (se avsnitt 4.4)
- Administrering tillsammans med amiodaron, verapamil, amlodipin eller diltiazem (se avsnitt 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

Muskler

Skelettmuskelt toxicitet, inklusive sällsynta fall av rabdomyolys med eller utan njursvikt, har rapporterats med administrering av lipidsänkande substanser som fibrater och statiner. Risken för myopati med statiner och fibrater är känd för att vara relaterad till dosen av respektive komponent och till fibrattypen.

Reducerad funktion hos transportproteiner

Reducerad funktion hos OATP-transportproteiner i levern kan öka den systemiska exponeringen för simvastatin och öka risken för myopati och rabdomyolys. Reducerad funktion kan uppstå vid inhibition på grund av interagerande läkemedel (t.ex. ciklosporin) eller hos patienter som är bärare av SLCO1B1 c.521T>C-genotypen.

Patienter som är bärare av SLCO1B1-genallelen (c.521T>C) som kodar för mindre aktivt OATP1B1-protein har ökad systemisk exponering för simvastatin och ökad risk för myopati. Risken för myopati till följd av höga doser (80 mg) simvastatin är i allmänhet omkring 1 % utan genetisk testning. Enligt resultaten av studien SEARCH löper homozygota C-allelbärare (även kallade CC) som behandlas med 80 mg 15 % risk att få myopati inom ett år, medan risken för heterozygota C-allelbärare (CT) är 1,5 %. Motsvarande risk är 0,3 % hos patienter som har den vanligaste genotypen (TT) (se avsnitt 5.2).

Immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM)

I sällsynta fall har immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM), en autoimmun myopati, associerad med statinanvändning rapporterats. IMNM kännetecknas av: proximal muskelsvaghet och förhöjt kreatinkinase i serum, som kvarstår trots utsatt statinbehandling; positiv anti-HMG CoA-reduktasantikropp; muskelbiopsi som visar nekrotiserande myopati samt förbättring med immunsuppressiva läkemedel. Ytterligare neuromuskulär och serologisk testning kan vara nödvändig. Behandling med immunsuppressiva läkemedel kan behövas. Överväg noga risken för IMNM före insättande av en annan statin. Övervaka för tecken och symtom på IMNM om behandling med en annan statin påbörjas.

Åtgärder för att minska risken för myopati orsakad av läkemedelsinteraktioner

Risken för muskeltoxicitet kan öka om Cholib administreras med en annan typ av fibrat, statin, niacin, fusidinsyra eller andra specifika samadministrerade substanser (specifika interaktioner finns i avsnitt 4.5). Läkare som överväger kombinerad behandling med Cholib och lipidmodifierande doser (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyra) eller läkemedel som innehåller niacin ska noga väga den potentiella nyttan mot riskerna samt noggrant övervaka patienter för tecken eller symtom på muskelsmärta, -ömheter eller -svaghet, särskilt under de första månaderna av behandlingen och när dosen av något av läkemedlen ökas.

Risken för myopati och rabdomyolys ökar signifikant vid samtidig användning av potenta hämmare av (CYP) 3A4 (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Simvastatin är ett substrat för effluxtransportören bröstcancerresistensprotein (BCRP). Samtidig administrering av läkemedel som hämmar BCRP (t.ex. elbasvir och grazoprevir) kan leda till förhöjda plasmakoncentrationer av simvastatin och en ökad risk för myopati. Därför ska dosjustering av simvastatin övervägas beroende på den förskrivna dosen. Samtidig administrering av elbasvir och grazoprevir tillsammans med simvastatin har inte studerats. Dosen av simvastatin bör dock inte överstiga 20 mg dagligen hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som innehåller elbasvir eller grazoprevir (se avsnitt 4.5).

Risken för myopati ökar genom höga nivåer av HMG-CoA-reduktashämmande aktivitet i plasma (d.v.s. förhöjda plasmanivåer av simvastatin och simvastatinsyra), vilket delvis kan bero på interagerande läkemedel som påverkar simvastatinmetabolisering och/eller transportörvägar (se avsnitt 4.5).

Cholib får inte administreras tillsammans med fusidinsyra. Det finns rapporter om rabdomyolys (inklusive några dödsfall) hos patienter som får en statin i kombination med fusidinsyra (se avsnitt 4.5). För patienter vars användning av systemisk fusidinsyra anses vara avgörande ska statinbehandling sättas ut under hela behandlingstiden med fusidinsyra. Patienterna ska rådask att söka medicinsk vård så fort de upplever några symtom på muskelsvaghet, muskelsmärta eller muskelömheter.

Statinbehandlingen kan återinsättas sju dagar efter den sista dosen med fusidinsyra. Under exceptionella förhållanden då det finns behov av förlängd behandling med systemisk fusidinsyra, t.ex. vid behandling av allvarliga infektioner, ska behovet av samtidig administrering av Cholib och fusidinsyra övervägas från fall till fall och under nära medicinsk övervakning.

Mätning av kreatinkinas

Kreatinkinas ska inte mätas efter ansträngande motion eller om det finns någon annan trolig orsak till förhöjt kreatinkinas eftersom det gör det svårt att tolka värdena. Om kreatinkinasnivåerna är signifikant förhöjda vid baslinjen ($> 5 \times \text{ULN}$) ska nivåerna mätas igen inom 5 till 7 dagar för att bekräfta resultaten.

Före behandlingen

Alla patienter som påbörjar behandling eller får en ökning av simvastatindosen, ska informeras om risken för myopati och uppmanas att omedelbart rapportera all oförklarlig smärta, ömhet och svaghet i musklerna.

Försiktighet ska iakttas hos patienter med faktorer som predisponerar för rabdomyolys. I följande situationer ska kreatinkinasnivån mätas före behandlingsstart för att fastställa ett baslinjevärde som referens:

- Äldre ≥ 65 år
- Hos kvinnor
- Nedsatt njurfunktion
- Okontrollerad hypotyreoidism
- Hypoalbuminemi
- Personlig eller familjär anamnes på ärftlig muskelsjukdom
- Tidigare muskeltoxicitet i samband med en statin eller ett fibrat
- Alkoholmissbruk

I sådana situationer ska risken med behandlingen vägas mot den eventuella nyttan, och klinisk övervakning rekommenderas.

För att fastställa ett referensbaslinjevärde ska kreatinfosfokinasnivåerna mätas och klinisk övervakning rekommenderas.

Om en patient tidigare har fått en muskelsjukdom vid användning av fibrat eller statin, får ett annat läkemedel i samma grupp endast sättas in med försiktighet. Om kreatinkinasnivåerna är signifikant förhöjda vid baslinjen ($> 5 \times \text{ULN}$) ska behandlingen inte sättas in.

Om det finns något annat skäl att misstänka myopati ska behandlingen sättas ut.

Behandling med Cholib ska upphöra temporärt några dagar före en större planerad operation och när ett större medicinskt eller kirurgiskt tillstånd uppstår.

Leversjukdomar

Förhöjda transaminasnivåer har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med simvastatin eller fenofibrat. I större delen av fallen var dessa förhöjningar övergående, små och asymtomatiska utan behov av att sätta ut behandlingen.

Transaminasnivåerna måste övervakas innan behandlingen inleds, var tredje månad under de första 12 månaderna och med jämna mellanrum därefter. Var uppmärksam på patienter som utvecklar ökade transaminasnivåer och sätt ut behandlingen om ASAT/SGOT- och ALAT/SGPT-nivåerna ökar till mer än 3 gånger den övre gränsen i normalintervallet.

När det förekommer indikativa symtom på hepatit (t.ex. ikterus, klåda) och diagnosen bekräftas av laborietester ska behandlingen med Cholib sättas ut.

Cholib ska användas med försiktighet av patienter som konsumerar stora mängder alkohol.

Pankreatit

Pankreatit har rapporterats hos patienter som tar fenofibrat (se avsnitt 4.3 och 4.8). Denna förekomst kan visa på en bristande effekt hos patienter med svår hypertriglyceridemi, en ökning av inducerade

pankreasenzym eller ett sekundärt fenomen som orsakats av gallsten eller obstruktion i den gemensamma gallgången på grund av gallstenssediment.

Njurfunktion

Cholib är kontraindicerat vid måttligt eller allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Cholib ska användas med försiktighet hos patienter med lindrig njurinsufficiens vars uppskattade glomerulära filtreringshastighet är 60 till 89 ml/min/1,73 m² (se avsnitt 4.2).

Reversibla ökningar i serumkreatinin har rapporterats hos patienter som får fenofibrat som monoterapi eller i kombination med statiner. Ökningarna av serumkreatinin var i regel stabila över tid utan bevis för fortsatta ökningar av serumkreatinin vid långtidsbehandling och nivåerna tenderade att återgå till baslinjen efter att behandlingen satts ut.

I kliniska studier hade 10 % av patienterna en kreatininökning från baslinjen som var större än 30 µmol/l vid kombinationsbehandling av fenofibrat och simvastatin jämfört med 4,4 % vid behandling med statin som monoterapi. 0,3 % av patienterna som fick kombinationsbehandling hade kliniskt relevanta ökningar av kreatinin till värden > 200 µmol/l.

Behandlingen ska avbrytas när kreatininnivån är 50 % över den övre normalvärdesgränsen. Det rekommenderas att kreatinin mäts under de första 3 månaderna efter påbörjad behandling och med jämna mellanrum därefter.

Interstitiell lungsjukdom

Fall av interstitiell lungsjukdom har rapporterats för vissa statiner och med fenofibrat vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Sjukdomen kännetecknas av bl.a. dyspné, torrhosta och försämrat allmäntillstånd (trötthet, viktminskning och feber). Om man misstänker att en patient har utvecklat interstitiell lungsjukdom ska behandlingen med Cholib avbrytas.

Diabetes mellitus

Vissa uppgifter tyder på att gruppen statiner höjer blodglukosvärdet. Detta kan hos vissa patienter, med hög risk att drabbas av diabetes, orsaka hyperglykemi som kräver konventionell diabetesbehandling. Denna risk uppvägs dock av den minskade vaskulära risken med statiner och utgör därför inte något skäl för att avbryta statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6 till 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/ m², förhöjda triglycerider, hypertoni) ska övervakas kliniskt och biokemiskt enligt gällande föreskrifter.

Venösa tromboemboliska händelser

I FIELD-studien rapporterades en statistiskt signifikant ökning av incidensen av lungemboli (0,7 % i placebogruppen jämfört med 1,1 % i fenofibratgruppen; p=0,022) och en statistiskt icke-signifikant ökning av djup ventrombos (placebo 1,0 %, 48/4 900 patienter jämfört med fenofibrat 1,4 %, 67/4 895; p=0,074). Den ökade risken för venösa trombotiska händelser kan relateras till den ökade homocysteinnivån, en riskfaktor för trombos och andra oidentifierade faktorer. Den kliniska signifikansen för detta är oviss. Därför bör försiktighet iakttas hos patienter med lungemboli i anamnesen.

Myasthenia gravis

I ett fåtal fall har statiner rapporterats inducera eller förvärra redan befintlig myasthenia gravis eller okulär myasteni (se avsnitt 4.8). Cholib ska sättas ut om symtomen förvärras. Återkomst av besvären har rapporterats när samma eller en annan statin (åter)insattes.

Hjälpämnen

Eftersom detta läkemedel innehåller laktos ska patienter med sällsynta ärftliga besvär med galaktosintolerans, total lapp-laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption inte ta detta läkemedel.

Eftersom detta läkemedel innehåller sackaros ska patienter med sällsynta ärftliga besvär med fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist inte ta detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per en tablett, d.v.s. det är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Cholib.

Relevanta interaktioner för monobehandlingar

CYP 3A4-hämmare

Simvastatin är ett substrat för cytokrom P450 3A4.

Flera mekanismer kan bidra till potentiella interaktioner med HMG-CoA-reduktashämmare. Läkemedel eller (traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel som hämmar vissa enzymer (t.ex. CYP3A4) och/eller vägar för vissa transportörer (t.ex. OATP1B) kan öka plasmakoncentrationerna av simvastatin och simvastatinsyra och leda till ökad risk för myopati/rabdomyolys.

Potenta hämmare av cytokrom P450 3A4 ökar risken för myopati och rabdomyolys genom att de ökar koncentrationen av HMG-CoA-reduktashämmande aktivitet i plasma under simvastatinbehandling. Sådana hämmare inkluderar itraconazol, ketokonazol, posakonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV-proteashämmare (t.ex. nelfinavir), kobicistat och nefazodon.

Kombination med itraconazol, ketokonazol, posakonazol, HIV-proteashämmare (t.ex. nelfinavir), kobicistat, erytromycin, klaritromycin, telitromycin och nefazodon är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Om det inte går att undvika behandling med itraconazol, ketokonazol, posakonazol, erytromycin, klaritromycin eller telitromycin måste ett uppehåll i behandlingen med Cholib göras under behandlingen. Försiktighet ska iakttas när Cholib kombineras med vissa andra, mindre potenta CYP 3A4-hämmare: flukonazol, verapamil eller diltiazem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Läs förskrivningsinformationen för alla samtidigt använda läkemedel för ytterligare information om deras potentiella interaktioner med simvastatin och/eller potentialen för enzym- eller transportörförändringar samt möjliga doserings- och behandlingsjusteringar.

Danazol

Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig administrering av danazol och simvastatin. Simvastatindosen får inte överstiga 10 mg per dag för patienter som tar danazol. Därför är samtidig administrering av Cholib med danazol kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Ciklosporin

Risken för myopati/rabdomyolys ökar vid samtidig administrering av ciklosporin och simvastatin. Även om man inte vet exakt hur mekanismen fungerar har ciklosporin visat sig öka plasmaexponeringen (AUC) för simvastatinsyra, vilket sannolikt delvis beror på hämning av CYP 3A4 och OATP-1B1-transportör. Eftersom simvastatindosen inte får överstiga 10 mg per dag för patienter som tar ciklosporin är samtidig administrering av Cholib och ciklosporin kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Amiodaron, amlodipin, diltiazem och verapamil

Risken för myopati och rabdomyolys ökar vid samtidig användning av amiodaron, amlodipin, diltiazem eller verapamil med simvastatin 40 mg per dag.

I en klinisk studie rapporterades myopati hos 6 % av patienterna som fick simvastatin 80 mg och amiodaron, jämfört med 0,4 % av patienterna som fick enbart simvastatin 80 mg.

Samtidig administrering av amlodipin och simvastatin orsakade en ökning av exponeringen för simvastatinsyra med 1,6 gånger.

Samtidig administrering av diltiazem och simvastatin orsakade en 2,7-faldig ökning av exponeringen för simvastatinsyra, vilket sannolikt beror på hämning av CYP 3A4.

Samtidig administrering av verapamil och simvastatin resulterade i en 2,3-faldig ökning av plasmaexponeringen för simvastatinsyra, vilket sannolikt delvis beror på hämning av CYP 3A4.

Därför får dosen av Cholib inte överstiga 145 mg/20 mg per dag för patienter som tar amiodaron, amlodipin, diltiazem eller verapamil.

Hämmare av bröstcancerresistensprotein (BCRP)

Samtidig administrering av läkemedel som hämmar BCRP, däribland läkemedel som innehåller elbasvir eller grazoprevir, kan leda till förhöjda plasmakoncentrationer av simvastatin och en ökad risk för myopati (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Andra statiner och fibrater

Gemfibrozil ökar AUC för simvastatinsyra med 1,9 gånger, antagligen på grund av hämning av glukuronideringen. Risken för myopati och rabdomyolys ökar signifikant vid samtidig användning av gemfibrozil och simvastatin. Risken för rabdomyolys ökar också för patienter som samtidigt får andra fibrater eller statiner. Därför är samtidig administrering av Cholib med gemfibrozil, andra fibrater och statiner kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Niacin (nikotinsyra)

Fall av myopati/rabdomyolys har associerats med samtidig administrering av statiner och niacin (nikotinsyra) i lipidmodifierande doser (≥ 1 g/dag), givet att niacin och statiner kan orsaka myopati när de ges ensamt.

Läkare som överväger kombinerad behandling med Cholib och lipidmodifierande doser (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyra) eller läkemedel som innehåller niacin ska noga väga den potentiella nyttan mot riskerna samt noggrant övervaka patienter för tecken eller symtom på muskelsmärta, -ömheter eller -svaghet, särskilt under de första månaderna av behandlingen och när dosen av något av läkemedlen ökas.

Fusidinsyra

Risken för myopati inklusive rabdomyolys kan öka vid samtidig administrering av systemisk fusidinsyra och statiner. Samtidig administrering med denna kombination kan orsaka förhöjda plasmakoncentrationer av båda medlen. Interaktionsmekanismen (oavsett om den är farmakodynamisk eller farmakokinetisk, eller både och) är ännu inte känd. Det finns rapporter om rabdomyolys (inklusive några dödsfall) hos patienter som får denna kombination.

Om behandlingen med fusidinsyra är nödvändig ska behandlingen med Cholib sättas ut under hela behandlingstiden med fusidinsyra. (Se även avsnitt 4.4.)

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice hämmar CYP 3A4. Samtidigt intag av stora mängder grapefruktjuice (över 1 liter om dagen) och simvastatin resulterade i en 7-faldig ökning av plasmaexponeringen för simvastatinsyra. Intag av 240 ml grapefruktjuice på morgonen och simvastatin på kvällen resulterade i en 1,9-faldig ökning av plasmaexponeringen för simvastatinsyra. Därför ska intag av grapefruktjuice under behandling med Cholib undvikas.

Kolkicin

Det finns rapporter om myopati och rabdomyolys vid samadministrering av kolkicin och simvastatin hos patienter med njurinsufficiens. Därför rekommenderas noggrann klinisk övervakning av dessa patienter när de tar kolkicin och Cholib.

Vitamin K-antagonister

Fenofibrat och simvastatin förstärker effekterna av vitamin K-antagonister och kan öka blödningsrisken. Dosen av dessa orala antikoagulantia bör minskas med ungefär en tredjedel i början

av behandlingen och därefter gradvis justeras vid behov i enlighet med övervakat INR-värde. INR-värdet ska fastställas innan Cholib sätts in och tillräckligt ofta tidigt under behandlingen för att säkerställa att det inte förekommer några signifikanta förändringar av INR-värdet. När ett stabilt INR-värde finns dokumenterat kan det övervakas i de intervall som i regel rekommenderas för patienter på sådana orala antikoagulantia. Om dosen av Cholib ändras eller sätts ut ska samma förfarande upprepas. Cholib-behandling har inte associerats med blödningar hos patienter som inte tar antikoagulantia.

Glitazoner

Några fall av reversibel paradoxal minskning av HDL-C har rapporterats under samtidig administrering av fenofibrat och glitazoner. Därför bör HDL-C övervakas om Cholib samtidigt administreras med en glitazon och någon av behandlingarna bör avbrytas om HDL-C är för lågt.

Rifampicin

Eftersom rifampicin är en potent CYP 3A4-inducerare som interfererar med simvastatinmetabolismen kan patienter som genomgår långtidsbehandling med rifampicin (t.ex. behandling av tuberkulos) uppleva minskad effekt av simvastatin. Hos friska frivilliga personer minskade plasmaexponeringen för simvastatinsyra med 93 % vid samadministrering av rifampicin.

Farmakokinetiska effekter på andra läkemedel

Fenofibrat och simvastatin är varken hämmare eller inducerare av CYP 3A4. Därför förväntas inte Cholib påverka plasmakoncentrationerna av substanser som metaboliseras via CYP 3A4.

Fenofibrat och simvastatin är inte hämmare av CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 1A2. Fenofibrat är en lätt till måttlig hämmare av CYP 2C9 och en svag hämmare av CYP 2C19 och CYP 2A6.

Patienter som samtidigt får Cholib och läkemedel som metaboliseras av CYP 2C19, CYP 2A6 och i synnerhet CYP 2C9 med ett smalt terapeutiskt index ska övervakas noga och, vid behov, bör dessa läkemedel dosjusteras.

Interaktion mellan simvastatin och fenofibrat

Effekterna av upprepad administrering med fenofibrat på farmakokinetiken hos enkla eller multipla doser av simvastatin har undersökts i två små studier (n=12) följt av en större studie (n= 85) med friska studiedeltagare.

I den ena studien minskade AUC för simvastatinsyra (SVA), som är en stor aktiv simvastatinmetabolit, med 42 % (90 % CI 24 %–56 %) när en enkel dos på 40 mg simvastatin kombinerades med upprepad administrering av fenofibrat 160 mg. I den andra studien [Bergman et al, 2004] ledde upprepad samtidig administrering av både simvastatin 80 mg och fenofibrat 160 mg till en minskning av AUC för SVA på 36 % (90 % CI 30 %–42 %). I den större studien observerades en minskning av AUC för SVA på 21 % (90 % CI 14 %–27 %) efter upprepad samtidig administrering av simvastatin 40 mg och fenofibrat 145 mg på kvällen. Detta skiljde sig inte signifikant från den minskning av AUC för SVA på 29 % (90 % CI 22 %–35 %) som observerades när den samtidiga administreringen skedde med 12 timmars mellanrum: simvastatin 40 mg på kvällen och fenofibrat 145 mg på morgonen.

I studien undersöktes inte om fenofibrat hade någon effekt på några andra aktiva simvastatinmetaboliter.

Den exakta interaktionsmekanismen är inte känd. I tillgängliga kliniska data ansågs inte effekten på minskning av LDL-C skilja sig signifikant från monobehandling med simvastatin när LDL-C hålls på rätt nivå vid tidpunkten för behandlingens början.

Den upprepade administreringen av simvastatin på 40 eller 80 mg, den högsta registrerade dosen, påverkade inte plasmanivåerna av fenofibratinsyran vid steady-state.

Förskrivningsrekommendationer för interagerande substanser sammanfattas i tabellen nedan (se även avsnitt 4.2 och 4.3).

Interagerande substanser	Förskrivningsrekommendationer
Potentia CYP 3A4-hämmare: Itrakonazol Ketokonazol Flukonazol Posakonazol Erytromycin Klaritromycin Telitromycin HIV-proteashämmare (t.ex. nelfinavir) Nefazodon Kobicistat	Kontraindicerat med Cholib
Danazol Ciklosporin	Kontraindicerat med Cholib
Gemfibrozil, andra statiner och fibrater	Kontraindicerat med Cholib
Amiodaron Verapamil Diltiazem Amlodipin	Kontraindicerat med Cholib 145 mg/40 mg
Elbasvir Grazoprevir	Kontraindicerat med Cholib 145 mg/40 mg
Glekaprevir Pibrentasvir	Kontraindicerat med Cholib
Niacin (nikotinsyra) ≥ 1 g/dag	Undvik med Cholib om inte den kliniska nyttan uppväger risken Övervaka patienterna för eventuella tecken och symtom på muskelsmärta, -ömheter och -svaghet
Fusidinsyra	Patienterna ska övervakas noga. Ett tillfälligt uppehåll i behandlingen med Cholib kan övervägas
Grapefruktjuice	Undvik tillsammans med Cholib
Vitamin K-antagonister	Justera dosen av dessa orala antikoagulantia i enlighet med övervakat INR-värde
Glitazoner	Övervaka HDL-C och avbryt någon av behandlingarna (glitazon eller Cholib) om HDL-C är för lågt

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Cholib

Eftersom simvastatin är kontraindicerat under graviditet (se nedan) är Cholib kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Fenofibrat

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av fenofibrat i gravida kvinnor. Djurstudier har visat embryotoxiska effekter vid doser inom intervallet för maternell toxicitet (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Därför får fenofibrat endast användas under graviditet efter en noggrann nytta-/riskbedömning.

Simvastatin

Simvastatin är kontraindicerat under graviditet. Säkerheten för gravida kvinnor har inte fastställts. Behandling av modern med simvastatin kan minska de fetala nivåerna av mevalonat vilket är en prekursor för biosyntes av kolesterol. Av dessa skäl får inte simvastatin användas av kvinnor som är

gravida, försöker att bli gravida eller misstänker att de är gravida. Behandling med simvastatin kan upphöra under graviditeten eller tills det har fastställts att kvinnan inte är gravid.

Amning

Det är okänt om fenofibrat, simvastatin och/eller metaboliter därav utsöndras i bröstmjolk. Därför är Cholib kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Reversibla effekter på fertilitet har observerats hos djur (se avsnitt 5.3).

Det finns inga kliniska data om fertilitet från användningen av Cholib.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fenofibrat har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Det finns rapporter om sällsynta fall av yrsel med simvastatin efter marknadsintroduktion. Denna biverkan bör beaktas när man framför fordon eller använder maskiner under behandling med Cholib.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade läkemedelsbiverkningarna under Cholib-behandling är förhöjt blodkreatinin, övre luftvägsinfektion, ökat trombocyttal, gastroenterit och förhöjt ALAT.

Tabell med biverkningar

I fyra dubbelblinda kliniska studier på 24 veckor fick 1 237 patienter behandling med samadministrerat fenofibrat och simvastatin. I en poolad analys av dessa fyra studier var utsättningsfrekvensen på grund av behandlingsframkallade biverkningar 5,0 % (51 patienter av 1 012) efter 12 veckors behandling med fenofibrat och simvastatin 145 mg/20 mg per dag och 1,8 % (4 patienter av 225) efter 12 veckors behandling med fenofibrat och simvastatin 145 mg/40 mg per dag.

De behandlingsframkallade biverkningar som förekom hos patienter som fått samadministrerat fenofibrat och simvastatin listas nedan efter klassificering av organsystem och frekvens.

Biverkningarna av Cholib stämmer överens med de kända biverkningar som förekommer för dess aktiva substanser: fenofibrat och simvastatin.

Biverkningarnas frekvens kategoriseras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar som observerats med samadministrering av fenofibrat och simvastatin (Cholib)

Organklass	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion, gastroenterit	Vanliga
Blodet och lymfsystemet	Ökat trombocyttal	Vanliga
Lever och gallvägar	Förhöjt ALAT	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Dermatit och eksem	Mindre vanliga
Undersökningar	Förhöjt blodkreatinin (se avsnitt 4.3 och 4.4)	Mycket vanliga

Beskrivning av utvalda biverkningar

Förhöjt blodkreatinin: 10 % av patienterna hade en kreatininökning från baslinjen som var större än 30 $\mu\text{mol/l}$ vid samtidig administrering av fenofibrat och simvastatin jämfört med 4,4 % vid

monobehandling med statin. 0,3 % av patienterna som fick samadministrering hade kliniskt relevanta ökning av kreatinin till värden $\geq 200 \mu\text{mol/l}$.

Ytterligare information om den enskilda aktiva substansen i en fast doskombination

Nedan listas ytterligare potentiellt förekommande biverkningar med Cholib som är associerade med användning av läkemedel som innehåller simvastatin eller fenofibrat och som observerades i kliniska studier och efter marknadsintroduktion. Frekvenskategorierna är baserade på tillgänglig information om simvastatin och fenofibrat från produktresuméer tillgängliga i EU.

Organklass	Biverkningar (fenofibrat)	Biverkningar (simvastatin)	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Minskat hemoglobin		Sällsynta
	Minskat antal vita blodkroppar	Anemi	Sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighet		Sällsynta
		Anafylaxi	Mycket sällsynta
Metabolism och nutrition		Diabetes mellitus****	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar		Insomnia	Mycket sällsynta
		Sömnrubbingar, inklusive mardrömmar, depression	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk		Mindre vanliga
		Parestesi, yrsel, perifer neuropati	Sällsynta
		Försämrat minne/minnesförlust	Sällsynta
		Myasthenia gravis	Ingen känd frekvens
Ögon		Dimsyn, nedsatt syn	Sällsynta
		Okulär myasteni	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Tromboembolism (lungemboli, djup ventrombos)*		Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Interstitiell lungsjukdom	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Gastrointestinala tecken och symtom (buksmärta, illamående, kräkningar, diarré, gasbildning)		Vanliga
	Pankreatit*		Mindre vanliga
		Förstoppning, dyspepsi	Sällsynta
Lever och gallvägar	Förhöjda transaminaser		Vanliga
	Kolelitis		Mindre vanliga
	Komplikationer av kolelitis (t.ex. kolecystit, kolangit, gallgångskolik)		Ingen känd frekvens
		Ökning av gammaglutamyltransferas	Sällsynta

Organklass	Biverkningar (fenofibrat)	Biverkningar (simvastatin)	Frekvens
		Hepatit/ikterus Leversvikt	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Allvarliga kutana reaktioner (t.ex. erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys osv.)		Ingen känd frekvens
	Kutan överkänslighet (t.ex. utslag, klåda, urtikaria)		Mindre vanliga
	Alopeçi		Sällsynta
	Fotokänslighetsreaktioner		Sällsynta
		Överkänslighetssyndrom***	Sällsynta
		Läkemedelsrelaterade likenoida utslag	Mycket sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelsjukdomar (t.ex. myalgi, myosit, muskelpasmer och muskelsvaghet)		Mindre vanliga
	Rabdomyolys med eller utan njursvikt (se avsnitt 4.4),		Sällsynta
		Myopati** Immunmedierad nekrotiserande myopati (se avsnitt 4.4) Tendinopati	Sällsynta Ingen känd frekvens
		Muskelbristning	Mycket sällsynta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sexuell dysfunktion		Mindre vanliga
		Erektill dysfunktion	Ingen känd frekvens
		Gynekomasti	Mycket sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni	Sällsynta
Undersökningar	Förhöjd homocysteinnivå i blodet (se avsnitt 4.4)*****		Mycket vanliga
	Förhöjd urea i blodet		Sällsynta
		Förhöjda alkaliska fosfataser i blodet	Sällsynta
		Förhöjd kreatinfosfokinasnivå i blodet	Sällsynta
		Förhöjt glykolyserat hemoglobin	Ingen känd frekvens
		Förhöjd blodglukos	Ingen känd frekvens

Beskrivning av utvalda biverkningar

Pankreatit

* I FIELD-studien, en randomiserad placebokontrollerad studie som utfördes på 9 795 patienter med diabetes mellitus typ 2, observerades en statistiskt signifikant ökning av pankreatitfall bland patienter som fick fenofibrat jämfört med patienter som fick placebo (0,8 % jämfört med 0,5 %; $p=0,031$).

Tromboembolism

* I FIELD-studien rapporterades en statistiskt signifikant ökning av incidensen av lungemboli (0,7 % [32/4 900 patienter] i placebogruppen jämfört med 1,1 % [53/4 895 patienter] i fenofibratgruppen; $p=0,022$) och en statistiskt icke-signifikant ökning av djup ventrombos (placebo: 1,0 % [48/4 900 patienter] jämfört med fenofibrat 1,4 % [67/4 895 patienter]; $p=0,074$).

Myopati

** I en klinisk studie var myopati vanligt hos patienter som behandlades med simvastatin 80 mg/dag jämfört med patienter som behandlades med 20 mg/dag (1,0 % resp. 0,02 %).

Överkänslighetssyndrom

*** Det finns sällsynta rapporter om uppenbara överkänslighetssyndrom som har inkluderat några av följande kännetecken: angioödem, lupusliknande syndrom, polymyalgia rheumatica, dermatomyosit, vaskulit, trombocytopeni, eosinofili, förhöjd blodsänka (SR), artrit och artralgi, urtikaria, fotokänslighet, feber, blodvallningar, dyspné och sjukdomskänsla.

Diabetes mellitus

**** Diabetes mellitus: Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6 till 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/ m², förhöjda triglycerider, hypertoni) ska övervakas kliniskt och biokemiskt enligt gällande föreskrifter.

Förhöjd homocysteinnivå i blodet

***** I FIELD-studien var den genomsnittliga ökningen av homocysteinnivån i blodet hos patienter som behandlades med fenofibrat 6,5 µmol/l, och denna ökning var reversibel vid utsättning av fenofibratbehandlingen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Cholib

Det finns inget känt motmedel. Om man misstänker en överdosering ska symtomatisk behandling och lämpliga stödåtgärder sättas in efter behov.

Fenofibrat

Endast anekdotiska fall av överdosering av fenofibrat har rapporterats. I de flesta fall rapporterades inga symtom på överdosering. Fenofibrat kan inte elimineras via hemodialys.

Simvastatin

Ett fåtal fall av överdosering med simvastatin har rapporterats. Den tagna maxdosen var 3,6 g. Alla patienter tillfrisknade utan följsjukdomar. Det finns ingen särskild behandling i händelse av en överdosering. I sådana fall ska symtomatiska och stödjande åtgärder vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar serumlipidnivåerna, HMG-CoA-reduktashämmare i kombination med andra lipidmodifieringsmedel, ATC-kod: C10BA04

Verkningsmekanism

Fenofibrat

Fenofibrat är ett fibrinsyraderivat vars lipidmodifierande effekter som rapporterats hos människor medieras via aktivering av PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor typ alfa).

Via aktivering av PPAR α aktiverar fenofibrat produktionen av lipoproteinlipas och minskar produktionen av apoprotein C-III. Aktivering av PPAR α inducerar även en ökning av syntesen av apoprotein A-I och A-II.

Simvastatin

Simvastatin, som är en inaktiv lakton, hydrolyseras i levern till den motsvarande aktiva beta-hydroxysyraformen som har en potent hämmande aktivitet på HMG-CoA-reduktas (3-hydroxi-3-metylglutaryl-CoA-reduktas). Detta enzym katalyserar omvandlingen av HMG-CoA till mevalonat, ett hastighetsbegränsande steg tidigt i biosyntesen av kolesterol.

Cholib

Cholib innehåller fenofibrat och simvastatin, som har olika verknings sätt vilket beskrivs ovan.

Farmakodynamisk effekt

Fenofibrat

Studier med fenofibrat på lipoproteinfraktioner visar minskade nivåer av LDL och VLDL-kolesterol (VLDL-C). HDL-C-nivåerna är ofta förhöjda. LDL och VLDL-triglycerider minskar. Den totala effekten är en minskning av kvoten mellan LDL/VLDL och HDL.

Fenofibrat har också en urinsyraeffekt som leder till en minskning av urinsyranivåerna med cirka 25 %.

Simvastatin

Simvastatin har visat sig minska både normala och förhöjda koncentrationer av LDL-C. LDL bildas av VLDL-protein och kataboliseras huvudsakligen av högaffinitetsreceptorer för LDL. Mekanismen för simvastatinets LDL-sänkande effekt kan involvera både sänkning av koncentrationen av VLDL-C och induktion av LDL-receptorn, vilket leder till minskad produktion och ökad katabolism av LDL-C. Apolipoprotein B sjunker också avsevärt under behandling med simvastatin. Dessutom ger simvastatin en måttlig höjning av HDL-C och sänker triglyceridkoncentrationen i plasma. Till följd av dessa förändringar sjunker kvoterna mellan TC och HDL-C och mellan LDL-C och HDL-C.

Cholib

Simvastatinets och fenofibratets respektive effekter kompletterar varandra.

Klinisk effekt och säkerhet

Cholib

Fyra centrala kliniska studier genomfördes i det kliniska programmet. Totalt deltog 7 583 patienter med blandad dyslipidemi i en 6 veckor lång run-in-period. Av dessa randomiserades 2 474 patienter för en 24-veckorsbehandling. 1 237 patienter fick fenofibrat och simvastatin samadministrerat och 1 230 patienter fick monobehandling med statin, allt administrerat på kvällen.

Använd statintyp och -dos:

		Vecka 0 till vecka 12		Vecka 12 till vecka 24	
Studie	Statin 6 veckors run-in	Statin monobehandling	Fenofibrat/simvastatin i kombination	Statin monobehandling	Fenofibrat/simvastatin i kombination
0501	Simvastatin 20 mg	Simvastatin 40 mg	simvastatin 20 mg	Simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg
0502	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg
0503	atorvastatin 10 mg	atorvastatin 10 mg	simvastatin 20 mg	atorvastatin 20 mg	simvastatin 40 mg
0504	pravastatin 40 mg	pravastatin 40 mg	simvastatin 20 mg	pravastatin 40 mg	simvastatin 40 mg

Cholib 145/40

Studie 0502 utvärderade en konstant dos av kombinerat fenofibrat/simvastatin och jämförelsestatin under hela den dubbelblinda perioden på 24 veckor. Det primära effektivitetskriteriet var bättre resultat med kombinationen fenofibrat 145 mg och simvastatin 40 mg jämfört med simvastatin 40 mg när det gäller minskning av TG och LDL-C och ökning av HDL-C efter 12 veckor.

I vecka 12 och vecka 24 visade kombinationen fenofibrat 145 mg och simvastatin 40 mg (F145/S40) på bättre resultat än simvastatin 40 mg (S40) vad gäller minskning av TG och ökning av HDL-C.

Kombinationen F145/S40 visade endast bättre resultat än S40 vad gäller minskning av LDL-C i vecka 24, då resultatet gick från en icke-signifikant ytterligare minskning av LDL-C på 1,2 % i vecka 12 till en statistiskt signifikant minskning på 7,2 % i vecka 24.

Procentuell förändring av TG, LDL-C och HDL-C från baslinjen till vecka 12 och 24				
Fullständig analys av studiedeltagarnas prover				
Lipidparameter (mmol/l)	Feno 145+Simva 40 (N=221)	Simva 40 (N=219)	Behandlingsjämförelse*	P-värde
Efter 12 veckor	Genomsnittlig förändring i % (SD)			
TG	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
LDL-C	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
HDL-C	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
Efter 24 veckor	Genomsnittlig förändring i % (SD)			
TG	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
LDL-C	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
HDL-C	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

*Behandlingsjämförelsen består av skillnaden mellan LS-medelvärdet för Feno 145 + Simva 40 och Simva 40 samt motsvarande 95 % CI.

Resultaten för de intressanta biologiska parametrarna i vecka 24 presenteras i tabellen nedan. Med statistisk signifikans visade F145/S40 bättre resultat för alla parametrar utom för ökning av ApoA1.

ANCOVA (kovariansanalys) av procentuell förändring av TC, icke-HDL-C, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI och fibrinogen från baslinjen till vecka 24 – Fullständig analys av studiedeltagarnas prover					
Parameter	Behandlingsgrupp	N	Medelvärde (SD)	Behandlingsjämförelse*	P-värde
TC (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-4,95 (18,59) 1,69 (20,45)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
Non-HDL-C (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-7,62 (23,94) 2,52 (26,42)	-10,33 (-14,94; -5,72)	<0,001
Apo AI (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	5,79 (15,96) 4,02 (13,37)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084
Apo B (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-2,95 (21,88) 6,04 (26,29)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
Apo B/Apo AI	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
Fibrinogen* (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

*Behandlingsjämförelsen består av skillnaden mellan LS-medelvärdet för Feno 145 + Simva 40 och Simva 40 samt motsvarande 95 % CI. LS (minsta kvadratmetoden) SD (standardavvikelse)

Cholib 145/20

Studie 0501 utvärderade två olika doser av kombinerat fenofibrat/simvastatin jämfört med simvastatin 40 mg i en 24 veckor lång dubbelblind period. Det primära effektivitetskriteriet var bättre resultat med kombinationen fenofibrat 145 mg och simvastatin 20 mg jämfört med simvastatin 40 mg när det gäller minskning av TG och ökning av HDL-C samt minst lika bra resultat när det gäller minskning av LDL-C efter 12 veckor.

Genomsittlig procentuell förändring från baslinjen till vecka 12 Fullständig analys av studiedeltagarnas prover				
Parameter	Feno 145+Simva 20 (N=493) Medelvärde (SD)	Simva 40 (N=505) Medelvärde (SD)	Behandlingsjämförelse*	P-värde
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)	NA
HDL-C (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
TC (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Non-HDL-C (mmol/l)	-9,79 (21,32)	-9,79 (20,14)	-0,11 (-2,61; 2,39)	0,931
Apo AI (g/l)	3,97 (13,15)	0,94 (13,03)	2,98 (1,42; 4,55)	<0,001
Apo B (g/l)	-6,52 (21,12)	-7,97 (17,98)	1,22 (-1,19; 3,63)	0,320
Apo B/Apo AI	-8,49 (24,42)	-7,94 (18,96)	-0,73 (-3,44; 1,97)	0,595
Fibrinogen (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

*Behandlingsjämförelse: skillnaden mellan LS-medelvärdet för Feno 145 + Simva 20 och Simva 40 samt tillhörande 95 % konfidensintervall

Efter de första 12 veckorna med behandling visade kombinationen fenofibrat 145 mg och simvastatin 20 mg på bättre resultat än simvastatin 40 mg vad gäller minskning av TG och ökning av HDL-C, men kriteriet för minst lika bra resultat för LDL-C uppnåddes inte. Kombinationen av fenofibrat 145 mg och simvastatin 20 mg visade med statistisk signifikans på bättre resultat vad gäller ökning av ApoA1 och minskning av fibrinogen jämfört med simvastatin 40 mg.

Stödstudie

Lipidstudien ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) var en randomiserad placebokontrollerad studie på 5 518 patienter med diabetes mellitus typ 2 som behandlades med fenofibrat i tillägg till simvastatin. Behandling med fenofibrat+simvastatin visade inte några signifikanta skillnader jämfört med monobehandling med simvastatin i det sammansatta primära utfallet av icke-fatal myokardinfarkt, icke-fatal stroke och kardiovaskulär död (riskkvot [HR] 0,92; 95 % CI 0,79–1,08, $p=0,32$; absolut riskreduktion: 0,74 %). I den förspecifierade undergruppen med dyslipidemipatienter, definierade som de i den lägsta tertilen för HDL-C (≤ 34 mg/dl eller 0,88 mmol/l) och den högsta tertilen för TG (≥ 204 mg/dl eller 2,3 mmol/l) vid baslinjen, visade behandling med fenofibrat+simvastatin en relativ reduktion på 31 % jämfört med monobehandling med simvastatin i det sammansatta primära utfallet (riskkvot [HR] 0,69; 95 % CI 0,49–0,97, $p=0,03$; absolut riskreduktion: 4,95 %). I en analys av en annan förspecifierad undergrupp identifierades en statistiskt signifikant behandlingsinteraktion relaterad till kön ($p=0,01$) som indikerade en möjlig behandlingsnytta med kombinationsbehandling hos män ($p=0,037$) men en potentiellt högre risk i det primära utfallet för kvinnor som fick kombinationsbehandling jämfört med monobehandling med simvastatin ($p=0,069$). Detta observerades inte i den ovan nämnda undergruppen med dyslipidemipatienter, men det fanns heller inga tydliga belägg för nytta hos kvinnor med dyslipidemi som behandlades med fenofibrat+simvastatin, och en eventuellt skadlig effekt hos denna undergrupp kunde inte uteslutas.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Cholib, för alla grupper av den pediatrika populationen för kombinerad dyslipidemi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De geometriska medelkvoterna och 90 % CI:n för jämförelse av AUC, AUC(0-t) och $C_{\max}$ för fenofibrinsyra, simvastatin och simvastatinsyra för den fasta doskombinationen Cholib 145 mg/40 mg tablett och samtidig administrering av de separata tablettorna med 145 mg fenofibrat respektive 40 mg simvastatin som användes i det kliniska programmet, låg alla inom intervallet för bioekvivalens på 80–125 %.

Absorption

Efter oral administrering av fenofibrat nås maxkoncentrationen ($C_{\max}$) i plasma inom 2 till 4 timmar. Plasmakoncentrationerna är stabila under pågående behandling hos alla patienter.

Fenofibrat är olösligt i vatten och måste intas med mat för att underlätta absorptionen. Användningen av mikroniserat fenofibrat och NanoCrystal®-teknik för formuleringen av tablett med fenofibrat 145 mg ökar dess absorption.

I motsats till tidigare fenofibratformuleringar är maxkoncentrationen i plasma och den totala exponeringen för denna formulering inte beroende av matintaget.

En studie om matens effekt involverade administrering av denna formulering av tablett med fenofibrat 145 mg till friska frivilliga kvinnor och män under fasteförhållanden samt i samband med en måltid med högt fettinnehåll. Resultaten indikerade att exponering (AUC och $C_{\max}$) för fenofibrinsyra inte påverkas av mat.

Därför kan fenofibratet i Cholib tas utan hänsyn till måltiderna.

Kinetikstudier som följde efter administreringen av en enstaka dos och fortsatt behandling har visat att läkemedlet inte ackumuleras.

Simvastatin är en inaktiv lakton som snabbt hydrolyseras in vivo till motsvarande beta-hydroxysyra, som en potent hämmare av HMG-CoA-reduktas. Hydrolysen sker huvudsakligen i levern, hydrolyshastigheten i human plasma är mycket långsam.

Simvastatin absorberas väl och genomgår omfattande förstapassageextraktion i levern. Extraktionen i levern är beroende av leverblodflödet. Levern är det primära effektorganet för den aktiva formen. Beta-hydroxysyrans tillgänglighet för den systemiska cirkulationen efter en oral dos simvastatin konstaterades vara mindre än 5 % av dosen. Maximal plasmakoncentration av aktiva hämmare uppnås ca 1–2 timmar efter administrering med simvastatin. Samtidigt matintag påverkar inte absorptionen.

Farmakokinetiken för enstaka och upprepade doser simvastatin visade att ingen ansamling av läkemedlet sker efter upprepade doser.

Distribution

Fenofibrinsyra är starkt bundet till plasmaalbumin (mer än 99 %).

Proteinbindningsgraden för simvastatin och dess aktiva metabolit är >95 %.

Metabolism och eliminering

Efter oral administrering hydrolyseras fenofibrat snabbt av esteraser till den aktiva metaboliten fenofibrinsyra. Inget oförändrat fenofibrat kan upptäckas i plasman. Fenofibrat är inte ett substrat för CYP 3A4. Det sker ingen mikrosomal metabolism i levern.

Läkemedlet utsöndras huvudsakligen med urinen. Praktiskt taget allt läkemedel elimineras inom 6 dagar. Fenofibrat utsöndras huvudsakligen som fenofibrinsyra och dess glukuronidkonjugat. Hos äldre patienter ändras inte fenofibrinsyrans uppenbara totala plasmaclearance.

Kinetikstudier som följde efter administreringen av en enstaka dos och fortsatt behandling har visat att läkemedlet inte ackumuleras. Fenofibrinsyra elimineras inte via hemodialys.

Genomsnittlig halveringstid i plasma: fenofibrinsyrans elimineringshalveringstid i plasma är ungefär 20 minuter.

Simvastatin är ett substrat för CYP 3A4 och för effluxtransportören BCRP. Simvastatin tas upp aktivt i hepatocyterna av transportören OATP1B1. Simvastatins huvudmetaboliter i human plasma är beta-hydroxysyra och fyra ytterligare aktiva metaboliter. Efter en oral dos av radioaktivt simvastatin till människa utsöndrades 13 % av radioaktiviteten i urinen och 60 % i feces inom 96 timmar. Mängden som återfanns i feces utgörs av absorberade läkemedelsekvivalenter utsöndrade i gallan samt icke absorberat läkemedel. Efter en intravenös injektion av beta-hydroxysyrametaboliten var den genomsnittliga halveringstiden 1,9 timmar. Ett genomsnitt på endast 0,3 % av den intravenösa dosen utsöndrades i urinen som hämmare.

Effekterna av upprepad administrering med fenofibrat på farmakokinetiken hos enkla eller multipla doser av simvastatin har undersökts i två små studier (n=12) följt av en större studie (n= 85) med friska studiedeltagare.

I den ena studien minskade AUC för simvastatinsyra (SVA), som är en stor aktiv simvastatinmetabolit, med 42 % (90 % CI 24 %–56 %) när en enkel dos på 40 mg simvastatin kombinerades med upprepad administrering av fenofibrat 160 mg. I den andra studien [Bergman et al, 2004] ledde upprepad samtidig administrering av både simvastatin 80 mg och fenofibrat 160 mg till en minskning av AUC för SVA på 36 % (90 % CI 30 %–42 %). I den större studien observerades en minskning av AUC för SVA på 21 % (90 % CI 14 %–27 %) efter upprepad samtidig administrering av simvastatin 40 mg och fenofibrat 145 mg på kvällen. Detta skiljde sig inte signifikant från den minskning av AUC för SVA på 29 % (90 % CI 22 %–35 %) som observerades när den simultana administreringen skedde med 12 timmars mellanrum: simvastatin 40 mg på kvällen och fenofibrat 145 mg på morgonen.

I studien undersöktes inte om fenofibrat hade någon effekt på några andra aktiva simvastatinmetaboliter.

Den exakta interaktionsmekanismen är inte känd. I tillgängliga kliniska data ansågs inte effekten på minskning av LDL-C skilja sig signifikant från monobehandling med simvastatin när LDL-C hålls på rätt nivå vid tidpunkten för behandlingens början.

Den upprepade administreringen av simvastatin på 40 eller 80 mg, den högsta registrerade dosen, påverkade inte plasmanivåerna av fenofibrinsyra vid steady-state.

Särskilda populationer

Bärare av SLCO1B1-genen med allel c.521T>C har lägre OATP1B1-aktivitet. Genomsnittlig exponering (AUC) för den aktiva huvudmetaboliten, simvastatinsyra, är 120 % hos heterozygota bärare (CT) av C-allelen och 221 % hos homozygota bärare (CC) jämfört med patienter som har den vanligaste genotypen (TT). C-allelen har en frekvens på 18 % inom den europeiska populationen. Hos patienter med SLCO1B1-polymorfism finns en risk för ökad exponering för simvastatin, vilket kan leda till ökad risk för rabdomyolys (se avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga prekliniska studier har utförts med den fasta doskombinationen Cholib.

Fenofibrat

Studier avseende akut toxicitet visade inte någon relevant information om specifik toxicitet för fenofibrat.

I en oral, icke-klinisk tremånadersstudie på råttor med fenofibrinsyra, den aktiva metaboliten för fenofibrat, observerades toxicitet för degeneration av skelettmuskulaturen (särskilt råttor med hög nivå av långsamt oxidativa typ I-myofibrer) och degeneration av hjärtat, anemi och minskad kroppsvikt vid exponeringsnivåer ≥ 50 gånger den humana exponeringen för skelettoxicitet och >15 gånger för kardiomyotoxicitet.

Reversibla sår och erosioner i magtarmkanalen förekom hos hundar som behandlades under 3 månader vid exponeringar cirka 7 gånger den kliniska AUC:n.

Studier avseende mutagenicitet för fenofibrat har varit negativa.

I studier avseende karcinogenicitet har levertumörer observerats hos råttor och möss, vilka har orsakats av peroxisomproliferation. Dessa förändringar är specifika för gnagare och har inte observerats hos några andra arter vid jämförbara dosnivåer. Detta har ingen relevans för den terapeutiska användningen hos människa.

Studier på möss, råttor och kaniner visade inte någon teratogen effekt. Embryotoxiska effekter har observerats vid doser inom intervallet för maternell toxicitet. Vid höga doser observerades förlängning av graviditetstiden och svårigheter under förlossningen.

Inga effekter på fertiliteten upptäcktes i icke-kliniska studier avseende reproduktionseffekter som utfördes med fenofibrat. Men reversibel hypospermi och testikulär vakuolation och omogna äggstockar observerades i en studie avseende allmäntoxicitet för fenofibrinsyra hos unga hundar.

Simvastatin

Gångse studier avseende farmakodynamik, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Vid maximalt tolererade doser hos både råttor och kanin orsakade simvastatin inga fostermissbildningar och hade ingen effekt på fertilitet, reproduktionsförmåga eller neonatal utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Butylhydroxianisol (E320)
Laktosmonohydrat
Natriumlaurilsulfat
Stärkelse, pregelatiniserad (majs)
Dokusatnatrium
Sackaros
Citronsyramonohydrat (E330)
Hypromellos (E464)
Krospovidon (E1202)
Magnesiumstearat (E572)
Silikoniserad mikrokristallin cellulosa (bestående av cellulosa, mikrokristallin och kiseldioxid, kolloidalt vattenfri)
Askorbinsyra (E300)

Filmdragering:

Poly (vinylalkohol), delvis hydrolyserad (E1203)
Titandioxid (E171)
Talk (E553b)
Lecitin (från sojaböna (E322))
Xantangummi (E415)
Järnoxid, röd (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminium-blisterkartor
Förpackningsstorlekar: 10, 30 och 90 mg filmdragerade tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart

Dublin 15
Dublin
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 Augusti 2013
Datum för den senaste förnyelsen: 16 maj 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom sex månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cholib 145 mg/20 mg filmdragerade tabletter
fenofibrat/simvastatin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 145 mg fenofibrat och 20 mg simvastatin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller: laktos, sackaros, lecitin (från sojaböna (E322)), paraorange (E110).

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/866/001 10 filmdragerade tabletter
EU/1/13/866/002 30 filmdragerade tabletter
EU/1/13/866/005 90 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Cholib 145 mg/20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

< PC: {nummer} [produktkod]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]>

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cholib 145 mg/20 mg tabletter
fenofibrat/simvastatin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatis

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cholib 145 mg/40 mg filmdragerade tabletter
fenofibrat/simvastatin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 145 mg fenofibrat och 40 mg simvastatin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller: laktos, sackaros, lecitin (från sojaböna (E322))

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

10 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/866/003 10 filmdragerade tabletter
EU/1/13/866/004 30 filmdragerade tabletter
EU/1/13/866/006 90 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Cholib 145 mg/40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

< PC: {nummer} [produktkod]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]>

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cholib 145 mg/40 mg tabletter
fenofibrat/simvastatin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatis

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Cholib 145 mg/20 mg filmdragerade tabletter

fenofibrat/simvastatin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börja ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Cholib är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Cholib
3. Hur du tar Cholib
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Cholib ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Cholib är och vad det används för

Cholib innehåller två olika aktiva substanser: fenofibrat (hör till gruppen ”fibrater”) och simvastatin (hör till gruppen ”statiner”). Båda används för att sänka nivåerna av totalt kolesterol, ”dåligt” kolesterol (LDL-kolesterol) och fettämnen, som kallas triglycerider, i blodet. Dessutom ökar båda nivåerna av det ”goda” kolesterolet (HDL-kolesterol).

Vad bör jag veta om kolesterol och triglycerider?

Kolesterol är ett av flera fettämnen som finns i blodet. Mängden totalt kolesterol utgörs huvudsakligen av LDL- och HDL-kolesterol.

LDL-kolesterol kallas ofta det ”dåliga” kolesterolet eftersom det kan ansamlas på kärlväggarna och bilda så kallade plack. Med tiden kan dessa plack bli så stora att de täpper till dina blodkärl.

HDL-kolesterol kallas ofta det ”goda” kolesterolet eftersom det bidrar till att förhindra att det ”dåliga” kolesterolet ansamlas på kärlväggarna och för att det skyddar mot hjärtsjukdomar.

Triglycerider är ytterligare ett fettämne som finns i blodet. Det kan öka risken för hjärtproblem.

De flesta människor märker till en början inte att de har problem med kolesterol- eller triglyceridvärdena. Din läkare kan mäta blodfetterna genom ett enkelt blodprov. Gå på regelbundna besök till din läkare för att hålla koll på dina blodfettsvärden.

Cholib används hos vuxna med hög risk för problem som hjärtattack och stroke och som har höga blodvärden för två typer av fett (triglycerider och LDL-kolesterol). Det ges för att sänka triglyceriderna och öka det goda kolesterolet (HDL-kolesterol) hos patienter vars dåliga kolesterol (LDL-kolesterol) redan hålls på rätt nivå med enbart simvastatin i en dos på 20 mg.

Du måste fortsätta med en fettsnål diet eller andra åtgärder (t.ex. motion, viktminskning) under behandlingen med Cholib.

2. Vad du behöver veta innan du tar Cholib

Ta inte Cholib:

- om du är allergisk mot fenofibrat eller simvastatin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är allergisk mot jordnötter, jordnötsolja, sojalecitin eller relaterade substanser
- om du, när du tar andra läkemedel, har haft en allergisk reaktion eller hudskada från solljus eller UV-ljus (dessa läkemedel inkluderar andra fibrater och ett anti-inflammatoriskt läkemedel som kallas "ketoprofen")
- om du har problem med levern eller gallblåsan
- om du har pankreatit (inflammerad bukspottkörtel som orsakar buksmärta), som inte orsakas av höga nivåer av fetter i blodet
- om du har måttliga eller allvarliga njurproblem
- om du tidigare har haft muskelproblem under behandling med syfte att sänka fettnivåerna i blodet med någon av de aktiva substanserna i läkemedlet eller med andra statiner (t.ex. atorvastatin, pravastatin eller rosuvastatin) eller fibrater (t.ex. bezafibrat eller gemfibrozil)
- om du redan tar följande läkemedel:
 - o danazol (ett konstgjort (syntetiskt) hormon som används för att behandla endometrios)
 - o ciklosporin (ett läkemedel som ofta används av organtransplanterade patienter)
 - o itrakonazol, ketokonazol, flukonazol eller posakonazol (läkemedel mot svampinfektioner)
 - o HIV-proteashämmare som indinavir, nelfinavir, ritonavir och sakvinavir (läkemedel som används för HIV-infektioner och AIDS)
 - o Kobicistat (läkemedel som används för HIV-infektion)
 - o glekaprevir eller pibrentasvir (används för att behandla hepatit C-virusinfektion)
 - o erytromycin, klaritromycin och telitromycin (läkemedel mot bakterieinfektioner)
 - o nefazodon (ett läkemedel mot depression)
- om du redan behandlas och kommer att fortsätta behandlingen med:
 - o ett fibrat (t.ex. gemfibrozil)
 - o en statin (läkemedel som sänker blodfettnivåerna, t.ex. simvastatin, atorvastatin)
- om du är under 18 år
- om du är gravid eller ammar

Ta inte Cholib om något av ovanstående gäller för dig. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Cholib:

- om du har en underaktiv sköldkörtel (hypotyreoidism)
- om du ska genomgå en operation. Du kan behöva sluta ta Cholib under en kortare period.
- om du dricker stora mängder alkohol (mer än 21 enheter (210 ml) ren alkohol per vecka)
- om du har bröstsmärtor och andnöd. Det kan vara tecken på en blodpropp i lungan (lungemboli)
- om du har svår lungsjukdom
- om du har en njursjukdom
- om du eller en nära familjemedlem har ärftliga muskelproblem
- om du tar eller inom de senaste 7 dagarna har tagit eller fått ett läkemedel som kallas fusidinsyra (ett läkemedel mot bakterieinfektion)
- om du tar antivirala medel mot hepatit C som elbasvir eller grazoprevir (används för att behandla hepatit C-virusinfektion)
- Om du har eller har haft myasteni (en sjukdom med allmän muskelsvaghet, i vissa fall även i de muskler som används vid andning) eller okulär myasteni (en sjukdom som orsakar

muskelsvaghet i ögat) eftersom statiner ibland kan förvärra tillståndet eller leda till uppkomsten av myasteni (se avsnitt 4)

Om något av ovanstående gäller för dig, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Cholib. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Tala om för läkaren eller apotekspersonalen om du har en ihållande muskelsvaghet. Ytterligare tester och läkemedel kan behövas för att undersöka och behandla detta.

Din läkare ska ta ett blodprov på dig innan du börjar ta Cholib. Det är för att kontrollera hur väl din lever fungerar.

Din läkare kan också vilja ta blodprover för att kontrollera hur väl din lever fungerar efter att du har börjat ta Cholib.

När du tar detta läkemedel kommer din läkare att övervaka dig noga om du har diabetes eller riskerar att utveckla diabetes. Du riskerar att utveckla diabetes om du har höga nivåer av socker och fett i blodet, är överviktig och har högt blodtryck.

Din läkare kan ta ett blodprov på dig för att kontrollera dina muskler före och efter behandlingsstarten.

Barn och ungdomar

Cholib får inte ges till barn och ungdomar (under 18 års ålder).

Andra läkemedel och Cholib:

Det är särskilt viktigt att tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det gäller även receptfria läkemedel, inklusive naturläkemedel.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- o danazol (ett syntetiskt hormon som används för att behandla endometrios)
- o ciklosporin (ett läkemedel som ofta används av organtransplanterade patienter)
- o itrakonazol, ketokonazol, flukonazol eller posakonazol (läkemedel mot svampinfektioner)
- o HIV-proteashämmare som indinavir, nelfinavir, ritonavir och sakvinavir (läkemedel som används för HIV-infektion och AIDS)
- o Kobicistat (läkemedel som används för HIV-infektion)
- o glekaprevir eller pibrentasvir (används för att behandla hepatit C-virusinfektion)
- o erytromycin, klaritromycin och telitromycin (läkemedel mot bakterieinfektioner)
- o nefazodon (ett läkemedel mot depression)
- o ett fibrat (t.ex. fenofibrat, gemfibrozil)
- o en statin (t.ex. simvastatin, atorvastatin)

Ta inte Cholib om något av ovanstående gäller för dig. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Tala framför allt om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel (om man tar Cholib med något av dessa läkemedel kan det öka risken för muskelproblem):

- höga doser av niacin (nikotinsyra på minst 1 gram per dag eller en behandling som innehåller niacin (läkemedel som sänker blodfettnivåerna)
- kolkicin (ett läkemedel som används för att behandla gikt)

Ta inte fusidinsyra (ett läkemedel mot bakterieinfektioner) när du använder detta läkemedel.

Precis som med de läkemedel som anges ovan, tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel:

- antikoagulantia, t.ex. warfarin, fluindion, fenprokumon eller acenokumarol (läkemedel som förhindrar blodproppar)
- pioglitazon (en särskild grupp läkemedel för behandling av diabetes)
- rifampicin (ett läkemedel som används för behandling av tuberkulos)
- elbasvir eller grazoprevir (används för att behandla hepatit C-virusinfektion)

Om något av ovanstående gäller för dig, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Cholib. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Cholib med mat och dryck

Grapefruktjuice innehåller en eller flera komponenter som förändrar sättet som kroppen använder Cholib. Drink inte grapefruktjuice med Cholib eftersom det kan öka risken för muskelbesvär.

Graviditet och amning

- Ta inte Cholib om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Om du blir gravid ska du omedelbart sluta ta Cholib och kontakta läkare.
- Ta inte Cholib om du ammar eller planerar att amma ditt barn, eftersom det inte är känt om läkemedlet går över i bröstmjölken.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner:

Cholib förväntas inte påverka körförmågan eller förmågan att använda maskiner. Men det ska beaktas att vissa människor får yrsel efter att de har tagit Cholib.

Viktig information om några innehållsämnen i Cholib

Cholib innehåller sockerarterna laktos och sackaros.

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Cholib innehåller sojalecitin. Om du är allergisk mot jordnötter, soja eller jordnötsolja ska du inte använda detta läkemedel.

Cholib innehåller paraorange (E110) som kan orsaka allergiska reaktioner.

3. Hur du tar Cholib

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Läkaren fastställer lämplig dos för dig, beroende på ditt tillstånd, din aktuella behandling och vilka riskfaktorer du har.

Vanlig dos är en tablett per dag.

Du kan ta Cholib med eller utan mat.

Svälj tabletten hel med ett glas vatten.

Krossa inte och tugga inte tabletten.

Du ska fortsätta med en fettsnål diet eller andra åtgärder (t.ex. motion, viktninskning) när du tar Cholib.

Om du har tagit för stor mängd av Cholib

Om du har tagit för stor mängd av Cholib eller om någon annan har tagit ditt läkemedel, tala med läkare eller apotekspersonal eller kontakta närmaste sjukhus.

Om du har glömt att ta Cholib

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett. Ta nästa tablett den vanliga tiden nästa dag. Om du är orolig beträffande detta, tala med läkare eller apotekspersonal.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

- Oförklarlig muskelsmärta, muskelömheter eller muskelsvaghet kan vara tecken på att musklerna bryts ned. Om du får något av dessa sjukdomstecken ska du omedelbart kontakta läkare. Det är för att det i sällsynta fall har förekommit fall med allvarliga muskelproblem, inklusive nedbrytning av musklerna vilket resulterar i njurskada, och mycket sällsynta dödsfall har förekommit. Jämfört med enbart fibrat eller enbart statin ökar risken för muskelnedbrytning när du tar dessa båda läkemedel tillsammans, som i Cholib. Risken är högre bland kvinnliga patienter och bland patienter som är 65 år och äldre.

Vissa patienter har upplevt följande allvarliga biverkningar när de har tagit fenofibrat eller simvastatin (båda är aktiva substanser i Cholib):

- överkänslighet (allergiska reaktioner) inklusive: svullnad av ansikte, tunga och svalg, vilket kan orsaka andningssvårigheter (angioödem) (sällsynta)
- en allvarlig allergisk reaktion som orsakar andningssvårigheter eller yrsel (anafylaxi) (mycket sällsynta)
- överkänslighetsreaktion mot Cholib med symtom som: ledsmärta eller ledinflammation, inflammation i blodkärlen, ovanliga blåmärken, hudutslag och svullnad, nässelutslag, hudkänslighet mot solen, feber, rodnad, andnöd och sjukdomskänsla, lupusliknande sjukdomsbild (inklusive utslag, ledsjukdomar och effekter på de vita blodkropparna)
- kramper eller smärtande, ömma eller svaga muskler, muskelbristning – dessa kan vara tecken på muskelinflammation eller muskelnedbrytning, vilken kan orsaka njurskada eller till och med leda till döden
- magsmärta – detta kan vara ett tecken på inflammerad bukspottkörtel (pankreatit)
- bröstsmärta och andnöd – dessa kan vara tecken på en blodpropp i lungan (lungemboli)
- smärta, rodnad eller svullnad i benen – dessa kan vara tecken på en blodpropp i benet (djup ventrombos).
- gulfärgning av huden och ögonvitorna (gulsot), eller en ökning av leverenzymen – dessa kan vara tecken på inflammerad lever (hepatit och leversvikt)
- ökad hudkänslighet för solljus, sollampor och solarier
- utslag som kan uppstå på huden eller sår i munnen (läkemedelsrelaterade lichenoida utslag)

Om något av ovanstående allvarliga biverkningar förekommer ska du sluta ta Cholib och omedelbart tala med läkare eller åka till akutmottagningen på närmaste sjukhus. Du kan behöva akut medicinsk vård.

Vissa patienter har upplevt följande allvarliga biverkningar när de har tagit Cholib, fenofibrat eller simvastatin:

Mycket vanliga biverkningar (kan uppträda hos fler än 1 av 10 personer):

- Förhöjda blodnivåer av ”kreatinin” (ämne som utsöndras av njurarna)
- Förhöjda blodnivåer av ”homocystein” (för mycket av denna aminosyra i blodet är kopplat till en högre risk för kranskärslsjukdom, stroke och perifer kärlsjukdom, även om ett orsakssamband inte har fastställts)

Vanliga biverkningar (kan uppträda hos upp till 1 av 10 personer):

- ökat antal blodplättar
- förhöjningar i blodprover av leverfunktionen (transaminaser)
- matsmältningsstörningar (magsmärtor, illamående, kräkningar, diarré och gasbildning)
- infektion i övre luftvägarna

Mindre vanliga biverkningar (kan uppträda hos upp till 1 av 100 personer):

- muskelproblem
- gallsten
- utslag, klåda, röda fläckar på huden
- huvudvärk
- nedsatt sexuell förmåga

Sällsynta biverkningar (kan uppträda hos upp till 1 av 1 000 personer):

- lågt antal röda blodkroppar (anemi)
- domningar och svaghet i armar och ben
- förvirring
- yrsel
- utmattning (asteni)
- förhöjt ”urea” (produceras i njurarna) visas i tester
- förhöjt ”gammaglutamyltransferas” (produceras i levern) visas i blodprov
- förhöjd ”alkalisk fosfatase” (produceras i gallsystemet) visas i blodprov
- förhöjt ”kreatinfosfokinas” (produceras i musklerna) visas i blodprov
- minskning av hemoglobin (som transporterar syret till blodet) och antalet vita blodkroppar, visas i blodprov
- sömnsrubbningar
- dåligt minne eller minnesförlust
- håravfall
- förstoppning
- dyspepsi
- dimsyn och nedsatt syn

Mycket sällsynta biverkningar (kan uppträda hos upp till 1 av 10 000 personer):

- gynecomasti (bröstförstoring hos män)

Följande biverkningar har också rapporterats men frekvensen kan inte uppskattas från den information som finns (ingen känd frekvens):

- allvarliga allergiska hudutslag med blåsor
- komplikationer av gallstenar, t.ex. kolik på grund av stenar i gallgångarna, infektion i gallgångarna eller gallblåsan
- diabetes mellitus

- erektil dysfunktion
- nedstämdhet
- sömnrubbingar, inklusive mardrömmar
- specifik lungsjukdom med svårigheter att andas (så kallad interstitiell lungsjukdom)
- muskelsvaghet som är ihållande
- förhöjda nivåer av ”glykosylerat hemoglobin” och blodglukos (markörer för blodglukoskontroll vid diabetes mellitus) visas i blodprov
- myasthenia gravis (en sjukdom som orsakar allmän muskelsvaghet, i vissa fall även i de muskler som används vid andning). Okulär myasteni (en sjukdom som orsakar muskelsvaghet i ögat). Tala med läkare om du upplever svaghet i armar eller ben som förvärras efter perioder av aktivitet, dubbelseende eller hängande ögonlock, svårigheter att svälja eller andfåddhet

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Cholib ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är fenofibrat och simvastatin. Varje tablett innehåller 145 mg fenofibrat och 20 mg simvastatin.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per en tablett, d.v.s. det är näst intill ”natriumfritt”.

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna:

Butylhydroxianisol (E320), laktosmonohydrat, natriumlaurilsulfat, stärkelse, pregelatiniserad (majs), dokusatnatrium, sackaros, citronsyramonohydrat (E330), hypromellos (E464), krospovidon (E1202), magnesiumstearat (E572), silikoniserad mikrokristallin cellulosa (bestående av cellulosa, mikrokristallin och kiseldioxid, kolloidalt vattenfri), askorbinsyra (E300).

Filmdragering:

Poly (vinylalkohol), delvis hydrolyserad (E1203), titandioxid (E171), talk (E553b), lecitin (från sojaböna (E322)), xantangummi (E415), järnoxid, röd (E172), järnoxid, gul (E172), paraorange (E110).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Oval bikonvex, brun, filmdragerad tablett med fasade kanter och 145/20 på ena sidan.
Diameterstorleken är cirka 19,3 × 9,3 mm och tablettens vikt är ungefär 734 mg.

Tabletterna är förpackade i kartonger med blisterkartor som innehåller 10, 30 eller 90 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Viatri

Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

Norge

Viatri AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: + 359 2 4455 400

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Österreich

Viatri Austria GmbH

Tel: + 43 1 863 90

Česká republika

Viatri CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Italia

Viatri Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 61246921

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.

Tel: +48 22 546 64 00

Danmark

Viatri ApS

Tlf. +45 28 11 69 32

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Portugal

Viatri Healthcare, Lda.

Tel : +351 214 127 200

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Latvija

Viatri SIA

Tel: + 371 67 605 580

România

BGP Products S.R.L.

Tel: +40 372 579 000

Eesti

Viatri OÜ

Tel: + 372 6363052

Lietuva

Viatri UAB

Tel: +370 52 051 288

Slovenija

Viatri d.o.o.

Tel: + 386 (0)123 63 180

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd

Τηλ.: +30 2100 100 002

Luxembourg/Luxemburg

Viatri

Tel/Tél: + 32 2 658 6100

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.

+34 900 102 712

Magyarország

Viatri Healthcare Kft

Tel: +36 1 465 2100

Suomi/Finland

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

France

Malta

Sverige

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

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

Viatriis AB
Tel: +46 8 630 19 00

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}>:

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

Cholib 145 mg/40 mg filmdragerade tabletter

fenofibrat/simvastatin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börja ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Cholib är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Cholib
3. Hur du tar Cholib
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Cholib ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Cholib är och vad det används för

Cholib innehåller två olika aktiva substanser: fenofibrat (hör till gruppen "fibrater") och simvastatin (hör till gruppen "statiner"). Båda används för att sänka nivåerna av totalt kolesterol, "dåligt" kolesterol (LDL-kolesterol) och fettämnen, som kallas triglycerider, i blodet. Dessutom ökar båda nivåerna av det "goda" kolesterolet (HDL-kolesterol).

Vad bör jag veta om kolesterol och triglycerider?

Kolesterol är ett av flera fettämnen som finns i blodet. Mängden totalt kolesterol utgörs huvudsakligen av LDL- och HDL-kolesterol.

LDL-kolesterol kallas ofta det "dåliga" kolesterolet eftersom det kan ansamlas på kärlväggarna och bilda så kallade plack. Med tiden kan dessa plack bli så stora att de täpper till dina blodkärl.

HDL-kolesterol kallas ofta det "goda" kolesterolet eftersom det bidrar till att förhindra att det "dåliga" kolesterolet ansamlas på kärlväggarna och för att det skyddar mot hjärtsjukdomar.

Triglycerider är ytterligare ett fettämne som finns i blodet. Det kan öka risken för hjärtproblem.

De flesta människor märker till en början inte att de har problem med kolesterol- eller triglyceridvärdena. Din läkare kan mäta blodfetterna genom ett enkelt blodprov. Gå på regelbundna besök till din läkare för att hålla koll på dina blodfettsvärden.

Cholib används hos vuxna med hög risk för problem som hjärtattack och stroke och som har höga blodvärden för två typer av fett (triglycerider och LDL-kolesterol). Det ges för att sänka triglyceriderna och öka det goda kolesterolet (HDL-kolesterol) hos patienter vars dåliga kolesterol (LDL-kolesterol) redan hålls på rätt nivå med enbart simvastatin i en dos på 40 mg.

Du måste fortsätta med en fettsnål diet eller andra åtgärder (t.ex. motion, viktminskning) under behandlingen med Cholib.

2. Vad du behöver veta innan du tar Cholib

Ta inte Cholib:

- om du är allergisk mot fenofibrat eller simvastatin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är allergisk mot jordnötter, jordnötsolja, sojalecitin eller relaterade substanser
- om du, när du tar andra läkemedel, har haft en allergisk reaktion eller hudskada från solljus eller UV-ljus (dessa läkemedel inkluderar andra fibrater och ett anti-inflammatoriskt läkemedel som kallas "ketoprofen")
- om du har problem med levern eller gallblåsan
- om du har pankreatit (inflammerad bukspottkörtel som orsakar buksmärta), som inte orsakas av höga nivåer av fetter i blodet
- om du har måttliga eller allvarliga njurproblem
- om du tidigare har haft muskelproblem under behandling med syfte att sänka fettnivåerna i blodet med någon av de aktiva substanserna i läkemedlet eller med andra statiner (t.ex. atorvastatin, pravastatin eller rosuvastatin) eller fibrater (t.ex. bezafibrat eller gemfibrozil)
- om du redan tar följande läkemedel:
 - o danazol (ett konstgjort (syntetiskt) hormon som används för att behandla endometrios)
 - o ciklosporin (ett läkemedel som ofta används av organtransplanterade patienter)
 - o itraconazol, ketokonazol, flukonazol eller posakonazol (läkemedel mot svampinfektioner)
 - o HIV-proteashämmare som indinavir, nelfinavir, ritonavir och sakvinavir (läkemedel som används för HIV-infektioner och AIDS)
 - o Kobicistat (läkemedel som används för HIV-infektion)
 - o erytromycin, klaritromycin och telitromycin (läkemedel mot bakterieinfektioner)
 - o nefazodon (ett läkemedel mot depression)
 - o amiodaron (ett läkemedel mot oregelbundna hjärtslag) eller verapamil (ett läkemedel mot högt blodtryck, bröstsmärta i samband med hjärtsjukdom eller andra hjärtsjukdomar)
 - o antivirala medel mot hepatit C som elbasvir, grazoprevir, glekaprevir eller pibrentasvir (används för att behandla hepatit C-virusinfektion)
- om du redan behandlas och kommer att fortsätta behandlingen med:
 - o ett fibrat (t.ex. gemfibrozil)
 - o en statin (läkemedel som sänker blodfettnivåerna, t.ex. simvastatin, atorvastatin)
- om du är under 18 år
- om du är gravid eller ammar

Ta inte Cholib om något av ovanstående gäller för dig. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Cholib:

- om du har en underaktiv sköldkörtel (hypotyreoidism)
- om du ska genomgå en operation. Du kan behöva sluta ta Cholib under en kortare period.
- om du dricker stora mängder alkohol (mer än 21 enheter (210 ml) ren alkohol per vecka)
- om du har bröstsmärtor och andnöd. Det kan vara tecken på en blodpropp i lungan (lungemboli)
- om du har svår lungsjukdom
- om du har en njursjukdom
- om du eller en nära familjemedlem har ärftliga muskelproblem
- om du tar eller inom de senaste 7 dagarna har tagit eller fått ett läkemedel som kallas fusidinsyra (ett läkemedel mot bakterieinfektion)

- om du tar antivirala medel mot hepatit C som elbasvir eller grazoprevir (används för att behandla hepatit C-virusinfektion)
- om du har eller har haft myasteni (en sjukdom med allmän muskelsvaghet, i vissa fall även i de muskler som används vid andning) eller okulär myasteni (en sjukdom som orsakar muskelsvaghet i ögat) eftersom statiner ibland kan förvärra tillståndet eller leda till uppkomsten av myasteni (se avsnitt 4)

Om något av ovanstående gäller för dig, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Cholib. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Tala om för läkaren eller apotekspersonalen om du har en ihållande muskelsvaghet. Ytterligare tester och läkemedel kan behövas för att undersöka och behandla detta.

Din läkare ska ta ett blodprov på dig innan du börjar ta Cholib. Det är för att kontrollera hur väl din lever fungerar.

Din läkare kan också vilja ta blodprover för att kontrollera hur väl din lever fungerar efter att du har börjat ta Cholib.

När du tar detta läkemedel kommer din läkare att övervaka dig noga om du har diabetes eller riskerar att utveckla diabetes. Du riskerar att utveckla diabetes om du har höga nivåer av socker och fett i blodet, är överviktig och har högt blodtryck.

Din läkare kan ta ett blodprov på dig för att kontrollera dina muskler före och efter behandlingsstarten.

Barn och ungdomar

Cholib får inte ges till barn och ungdomar (under 18 års ålder).

Andra läkemedel och Cholib:

Det är särskilt viktigt att tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det gäller även receptfria läkemedel, inklusive naturläkemedel.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- o danazol (ett syntetiskt hormon som används för att behandla endometrios)
- o ciklosporin (ett läkemedel som ofta används av organtransplanterade patienter)
- o itrakonazol, ketokonazol, flukonazol eller posakonazol (läkemedel mot svampinfektioner)
- o HIV-proteashämmare som indinavir, nelfinavir, ritonavir och sakvinavir (läkemedel som används för HIV-infektion och AIDS)
- o Kobicistat (läkemedel som används för HIV-infektion)
- o elbasvir, grazoprevir, glekaprevir eller pibrentasvir (används för att behandla hepatit C-virusinfektion) erytromycin, klaritromycin och telitromycin (läkemedel mot bakterieinfektioner)
- o nefazodon (ett läkemedel mot depression)
- o amiodaron (ett läkemedel mot oregelbundna hjärtslag) eller verapamil (ett läkemedel mot högt blodtryck, bröstsmärta i samband med hjärtsjukdom eller andra hjärtsjukdomar)
- o ett fibrat (t.ex. fenofibrat, gemfibrozil)
- o en statin (t.ex. simvastatin, atorvastatin)

Ta inte Cholib om något av ovanstående gäller för dig. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Tala framför allt om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel (om man tar Cholib med något av dessa läkemedel kan det öka risken för muskelproblem):

- höga doser av niacin (nikotinsyra på minst 1 gram per dag eller en behandling som innehåller niacin (läkemedel som sänker blodfettnivåerna)
- kolkicin (ett läkemedel som används för att behandla gikt)

Ta inte fusidinsyra (ett läkemedel mot bakterieinfektioner) när du använder detta läkemedel.

Precis som med de läkemedel som anges ovan, tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel:

- antikoagulantia, t.ex. warfarin, fluindion, fenprokumon eller acenokumarol (läkemedel som förhindrar blodproppar)
- pioglitazon (en särskild grupp läkemedel för behandling av diabetes)
- rifampicin (ett läkemedel som används för behandling av tuberkulos)

Om något av ovanstående gäller för dig, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Cholib. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Cholib med mat och dryck

Grapefruktjuice innehåller en eller flera komponenter som förändrar sättet som kroppen använder Cholib. Drink inte grapefruktjuice med Cholib eftersom det kan öka risken för muskelbesvär.

Graviditet och amning

- Ta inte Cholib om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Om du blir gravid ska du omedelbart sluta ta Cholib och kontakta läkare.
- Ta inte Cholib om du ammar eller planerar att amma ditt barn, eftersom det inte är känt om läkemedlet går över i bröstmjölken.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner:

Cholib förväntas inte påverka körförmågan eller förmågan att använda maskiner. Men det ska beaktas att vissa människor får yrsel efter att de har tagit Cholib.

Viktig information om några innehållsämnen i Cholib

Cholib innehåller sockerarterna laktos och sackaros.

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Cholib innehåller sojalecitin. Om du är allergisk mot jordnötter, soja eller jordnötsolja ska du inte använda detta läkemedel.

3. Hur du tar Cholib

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Läkaren fastställer lämplig dos för dig, beroende på ditt tillstånd, din aktuella behandling och vilka riskfaktorer du har.

Vanlig dos är en tablett per dag.

Du kan ta Cholib med eller utan mat.

Svälj tabletten hel med ett glas vatten.

Krossa inte och tugga inte tabletten.

Du ska fortsätta med en fettsnål diet eller andra åtgärder (t.ex. motion, viktminskning) när du tar Cholib.

Om du har tagit för stor mängd av Cholib

Om du har tagit för stor mängd av Cholib eller om någon annan har tagit ditt läkemedel, tala med läkare eller apotekspersonal eller kontakta närmaste sjukhus.

Om du har glömt att ta Cholib

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett. Ta nästa tablett den vanliga tiden nästa dag. Om du är orolig beträffande detta, tala med läkare eller apotekspersonal.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

- Oförklarlig muskelsmärta, muskelömheter eller muskelsvaghet kan vara tecken på att musklerna bryts ned. Om du får något av dessa sjukdomstecken ska du omedelbart kontakta läkare. Det är för att det i sällsynta fall har förekommit fall med allvarliga muskelproblem, inklusive nedbrytning av musklerna vilket resulterar i njurskada, och mycket sällsynta dödsfall har förekommit. Jämfört med enbart fibrat eller enbart statin ökar risken för muskelnedbrytning när du tar dessa båda läkemedel tillsammans, som i Cholib. Risken är högre bland kvinnliga patienter och bland patienter som är 65 år och äldre.

Vissa patienter har upplevt följande allvarliga biverkningar när de har tagit fenofibrat eller simvastatin (båda är aktiva substanser i Cholib):

- överkänslighet (allergiska reaktioner) inklusive: svullnad av ansikte, tunga och svalg, vilket kan orsaka andningssvårigheter (angioödem) (sällsynta)
- en allvarlig allergisk reaktion som orsakar andningssvårigheter eller yrsel (anafylaxi) (mycket sällsynta)
- överkänslighetsreaktion mot Cholib med symtom som: ledsmärta eller ledinflammation, inflammation i blodkärlen, ovanliga blåmärken, hudutslag och svullnad, nässelutslag, hudkänslighet mot solen, feber, rodnad, andnöd och sjukdomskänsla, lupusliknande sjukdomsbild (inklusive utslag, ledsjukdomar och effekter på de vita blodkropparna)
- kramper eller smärtande, ömma eller svaga muskler, muskelbristning – dessa kan vara tecken på muskelinflammation eller muskelnedbrytning, vilken kan orsaka njurskada eller till och med leda till döden
- magsmärta – detta kan vara ett tecken på inflammerad bukspottkörtel (pankreatit)
- bröstsmärta och andnöd – dessa kan vara tecken på en blodpropp i lungan (lungemboli)
- smärta, rodnad eller svullnad i benen – dessa kan vara tecken på en blodpropp i benet (djup ventrombos).
- gulfärgning av huden och ögonvitorna (gulst), eller en ökning av leverenzymen – dessa kan vara tecken på inflammerad lever (hepatit och leversvikt)
- ökad hudkänslighet för solljus, sollampor och solarier
- utslag som kan uppstå på huden eller sår i munnen (läkemedelsrelaterade lichenoida utslag)

Om något av ovanstående allvarliga biverkningar förekommer ska du sluta ta Cholib och omedelbart tala med läkare eller åka till akutmottagningen på närmaste sjukhus. Du kan behöva akut medicinsk vård.

Vissa patienter har upplevt följande allvarliga biverkningar när de har tagit Cholib, fenofibrat eller simvastatin:

Mycket vanliga biverkningar (kan uppträda hos fler än 1 av 10 personer):

- Förhöjda blodnivåer av "kreatinin" (ämne som utsöndras av njurarna)
- Förhöjda blodnivåer av "homocystein" (för mycket av denna aminosyra i blodet är kopplat till en högre risk för kranskärslsjukdom, stroke och perifer kärlsjukdom, även om ett orsakssamband inte har fastställts)

Vanliga biverkningar (kan uppträda hos upp till 1 av 10 personer):

- ökat antal blodplättar
- förhöjningar i blodprover av leverfunktionen (transaminaser)
- matsmältningsstörningar (magsmärtor, illamående, kräkningar, diarré och gasbildning)
- infektion i övre luftvägarna

Mindre vanliga biverkningar (kan uppträda hos upp till 1 av 100 personer):

- muskelproblem
- gallsten
- utslag, klåda, röda fläckar på huden
- huvudvärk
- nedsatt sexuell förmåga

Sällsynta biverkningar (kan uppträda hos upp till 1 av 1 000 personer):

- lågt antal röda blodkroppar (anemi)
- domningar och svaghet i armar och ben
- förvirring
- yrsel
- utmattning (asteni)
- förhöjt "urea" (produceras i njurarna) visas i tester
- förhöjt "gammaglutamyltransferas" (produceras i levern) visas i blodprov
- förhöjd "alkalisk fosfatas" (produceras i gallsystemet) visas i blodprov
- förhöjt "kreatinfosfokinas" (produceras i musklerna) visas i blodprov
- minskning av hemoglobin (som transporterar syret till blodet) och antalet vita blodkroppar, visas i blodprov
- sömnsvärigheter
- dåligt minne eller minnesförlust
- håravfall
- förstoppning
- dyspepsi
- dimsyn och nedsatt syn

Mycket sällsynta biverkningar (kan uppträda hos upp till 1 av 10 000 personer):

- gynekomasti (bröstförstoring hos män)

Följande biverkningar har också rapporterats men frekvensen kan inte uppskattas från den information som finns (ingen känd frekvens):

- allvarliga allergiska hudutslag med blåsor

- komplikationer av gallstenar, t.ex. kolik på grund av stenar i gallgångarna, infektion i gallgångarna eller gallblåsan
- diabetes mellitus
- erektil dysfunktion
- nedstämdhet
- sömnrubbningar, inklusive mardrömmar
- specifik lungsjukdom med svårigheter att andas (så kallad interstitiell lungsjukdom)
- muskelsvaghet som är ihållande
- förhöjda nivåer av ”glykosylerat hemoglobin” och blodglukos (markörer för blodglukoskontroll vid diabetes mellitus) visas i blodprov
- myasthenia gravis (en sjukdom som orsakar allmän muskelsvaghet, i vissa fall även i de muskler som används vid andning). Okulär myasteni (en sjukdom som orsakar muskelsvaghet i ögat). Tala med läkare om du upplever svaghet i armar eller ben som förvärras efter perioder av aktivitet, dubbelseende eller hängande ögonlock, svårigheter att svälja eller andfåddhet

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Cholib ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är fenofibrat och simvastatin. Varje tablett innehåller 145 mg fenofibrat och 40 mg simvastatin.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per en tablett, d.v.s. det är näst intill ”natriumfritt”.

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna:

Butylhydroxianisol (E320), laktosmonohydrat, natriumlaurilsulfat, stärkelse, pregelatiniserad (majs), dokusatnatrium, sackaros, citronsyramonohydrat (E330), hypromellos (E464), krospovidon (E1202), magnesiumstearat (E572), silikoniserad mikrokristallin cellulosa (bestående av cellulosa, mikrokristallin och kiseldioxid, kolloidalt vattenfri), askorbinsyra (E300).

Filmdragering:

Poly (vinylalkohol), delvis hydrolyserad (E1203), titandioxid (E171), talk (E553b), lecitin (från sojaböna (E322)), xantangummi (E415), järnoxid, röd (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Oval bikonvex, tegelröd, filmdragerad tablett med fasade kanter och 145/40 på ena sidan. Diameterstorleken är cirka 19,3 × 9,3 mm och tablettens vikt är ungefär 840 mg.

Tabletterna är förpackade i kartonger med blisterkartor som innehåller 10, 30 eller 90 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Mylan Hungaria Kft., Mylan utca 1, Komárom 2900, Ungern

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Viatri

Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

Norge

Viatri AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: + 359 2 4455 400

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Österreich

Viatri Austria GmbH

Tel: + 43 1 863 90

Česká republika

Viatri CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Italia

Viatri Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 61246921

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.

Tel: +48 22 546 64 00

Danmark

Viatri ApS

Tlf. +45 28 11 69 32

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Portugal

Viatri Healthcare, Lda.

Tel : +351 214 127 200

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Latvija

Viatri SIA

Tel: + 371 67 605 580

România

BGP Products S.R.L.

Tel: +40 372 579 000

Eesti

Viatri OÜ

Tel: + 372 6363052

Lietuva

Viatri UAB

Tel: +370 52 051 288

Slovenija

Viatri d.o.o.

Tel: + 386 (0)123 63 180

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd

Τηλ.: +30 2100 100 002

Luxembourg/Luxemburg

Viatri

Tel/Tél: + 32 2 658 6100

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.

Magyarország

Viatri Healthcare Kft

Suomi/Finland

Viatri Oy

+34 900 102 712

Tel: +36 1 465 2100

Puh/Tel: +358 20 720 9555

France

Viatis Santé

Tél: + 33 (0)1 40 80 15 55

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel: +356 21 22 01 74

Sverige

Viatis AB

Tel: +46 8 630 19 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: + 385 1 23 50 599

Nederland

Mylan B.V.

Tel: +31 (0)20 426 33 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Ltd

Tel: +353 18711600

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}>:

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.