

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cholib 145 mg/20 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En filmovertrukket tablet indeholder 145 mg fenofibrat og 20 mg simvastatin.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

En filmovertrukket tablet indeholder 160,1 mg lactose (som monohydrat), 145 mg saccharose, 0,7 mg lecithin (afledt fra sojabønne (E322)) og 0,17 mg Sunset Yellow FCF (E110)).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Oval, bikonveks, gyldenbrun, filmovertrukket tablet med skråkanter og 145/20 på den ene side. Tabletten måler i diameter ca. 19,3 × 9,3 mm og vejer 734 mg.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Cholib er indiceret som adjuverende behandling til diæt og motion hos voksne patienter med høj risiko for kardiovaskulær sygdom med blandet dyslipidæmi for at nedsætte indholdet af triglycerider og øge niveauerne af HDL-kolesterol, når LDL-kolesterolniveauerne kan kontrolleres tilstrækkeligt med den tilsvarende dosis simvastatin monoterapi.

### 4.2 Dosering og administration

Sekundære årsager til hyperlipidæmi, f.eks. ukontrolleret type 2-diabetes mellitus, hypothyroidisme, nefrotisk syndrom, dysproteinæmi, obstruktiv leversygdom, farmakologisk behandling (f.eks. orale østrogener) og alkoholisme, skal behandles tilstrækkeligt, inden behandling med Cholib overvejes, og patienterne skal sættes på en almindelig kolesterol- og triglyceridsænkende diæt, som skal fortsættes under behandlingen.

#### Dosering

Den anbefalede dosis er 1 tablet dagligt. Grapefrugtjuice skal undgås (se pkt. 4.5).

Respons på behandlingen bør monitoreres ved bestemmelse af serumlipidværdier (total kolesterol (TC), LDL-kolesterol og triglycerider (TG)).

#### *Ældre patienter (≥ 65 år)*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis. Den sædvanlige dosis anbefales, undtagen ved nedsat nyrefunktion med en estimeret glomerulær filtrationshastighed på < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, hvor Cholib er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

#### *Patienter med nyreinsufficiens*

Cholib er kontraindiceret til patienter med moderat til svær nyreinsufficiens, hvis estimerede glomerulære filtrationshastighed er < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (se pkt 4.3).

Cholib skal bruges med forsigtighed til patienter med let nyreinsufficiens, hvis estimerede glomerulære filtrationshastighed er 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (se pkt. 4.4).

#### *Patienter med leverinsufficiens*

Cholib er ikke undersøgt hos patienter med leverinsufficiens og er derfor kontraindiceret til denne population (se pkt. 4.3).

#### *Pædiatrisk population*

Cholib er kontraindiceret til børn og unge under 18 år (se pkt. 4.3).

#### Samtidig behandling

Hvis patienter indtager produkter, som indeholder elbasvir eller grazoprevir, samtidig med Cholib, må dosen af simvastatin ikke overstige 20 mg/dag. (Se pkt. 4.4 og 4.5).

#### Administration

Hver tablet skal synkes hel med et glas vand. Tabletterne må ikke knuses eller tygges. De kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer, jordnødder, soja eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se også punkt 4.4).
- Kendt fotoallergi eller fototoksisk reaktion under behandling med fibrater eller ketoprofen
- Aktiv leversygdom eller uforklarlige, vedvarende stigninger i serumtransaminaser
- Kendt galdeblæresygdom
- Kronisk eller akut pancreatitis med undtagelse af akut pancreatitis, der skyldes alvorlig hypertriglyceridæmi
- Moderat til svær nyreinsufficiens (estimeret glomerulær filtrationshastighed < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Samtidig administration af potente CYP 3A4-hæmmere (midler der øger AUC ca. 5 gange eller derover) (f.eks. itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv-proteasehæmmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, nefazodon og lægemidler, der indeholder cobicistat) (se pkt. 4.4 og 4.5)
- Samtidig administration af gemfibrozil, ciclosporin eller danazol (se pkt. 4.4 og 4.5)
- Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.5)
- Pædiatrisk population (under 18 år)
- Graviditet og amning (se pkt. 4.6)
- Tidligere myopati og/eller rhabdomyolyse med statiner og/eller fibrater eller bekræftet stigning i kreatininfosfokinase over 5 gange den øvre normalgrænse (ULN) under tidligere statinbehandling (se pkt. 4.4)

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Muskler

Skeletmuskeltoksicitet, herunder sjældne tilfælde af rhabdomyolyse med eller uden nyresvigt, er rapporteret med administration af lipidsænkende stoffer såsom fibrater og statiner. Risikoen for myopati med statiner og fibrater vides at være relateret til dosis af hver komponent og til typen af fibrat.

#### *Nedsat funktion af transportproteiner*

Nedsat funktion af hepatiske OATP-transportproteiner kan øge den systemiske eksponering for simvastatin og risikoen for myopati og rhabdomyolyse. Nedsat funktion kan opstå som følge af inhibering fra interagerende lægemidler (f.eks. ciclosporin) eller hos patienter, som er bærere af genotypen SLCO1B1 c.521T>C.

Patienter med genallel SLCO1B1 (c.521T>C), der koder for et mindre aktivt OATP1B1-protein, har øget systemisk eksponering for simvastatin og øget risiko for myopati. Risikoen for myopati i forbindelse med højdosis (80 mg) simvastatin er generelt omkring 1 % uden genetisk test. Resultaterne af SEARCH-studiet viste, at homozygote bærere af C-alleler (også kaldet CC), der er blevet behandlet med 80 mg, har en risiko på 15 % for myopati inden for et år, mens risikoen for heterozygote bærere af C-alleler (CT) er 1,5 %. Den tilsvarende risiko er 0,3 % hos de patienter, der har den mest almindelige genotype (TT) (se pkt. 5.2).

#### *Immunmedieret nekrotiserende myopati (IMNM)*

Der har været sjældne rapporter om immunmedieret nekrotiserende myopati (IMNM), en autoimmun myopati, der er associeret med statinbrug. IMNM er karakteriseret ved: proksimal muskelsvaghed og forhøjet serum-kreatinkinase, som varer ved trods seponering af statin; positivt anti-HMG CoA-reduktase-antistof; muskelbiopsi, der viser nekrotiserende myopati, og forbedring med immunsuppressive midler. Yderligere neuromuskulære og serologiske test kan være nødvendigt. Behandling med immunsuppressive midler kan være påkrævet. Overvej risikoen for IMNM nøje inden indledning af et andet statin. Hvis behandling indledes med et andet statin, skal der monitoreres for tegn og symptomer på IMNM.

#### *Foranstaltninger til at nedsætte risikoen for myopati forårsaget af lægemiddelinteraktioner*

Risikoen for muskeltoksicitet kan være øget, hvis Cholib administreres sammen med et andet fibrat, statin, niacin, fusidinsyre eller andre specifikke, samtidigt administrerede stoffer (se pkt. 4.5 vedrørende specifikke interaktioner). Læger, der overvejer kombineret behandling med Cholib og lipidmodificerende doser ( $\geq 1$  g/dag) af niacin (nicotinsyre) eller lægemidler, der indeholder niacin, bør nøje opveje de potentielle fordele og risici og nøje monitorere patienterne for tegn og symptomer på muskelsmerter, -ømhed eller -svækkelse, især under behandlingens første måneder, samt når dosis af et af lægemidlerne øges.

Risikoen for myopati og rbdomyolyse er signifikant øget ved samtidig brug af simvastatin og potente (CYP) 3A4-hæmmere (se pkt. 4.3 og 4.5).

Simvastatin er et substrat for BCRP (Breast Cancer Resistant Protein)-effluxtransportøren. Samtidig administration af produkter, der er hæmmere af BCRP (f.eks. elbasvir og grazoprevir) kan føre til øgede plasmakoncentrationer af simvastatin og en øget risiko for myopati. Derfor bør man overveje en dosisjustering af simvastatin afhængigt af den ordinerede dosis. Samtidig administration af elbasvir og grazoprevir med simvastatin er ikke blevet undersøgt. Imidlertid bør dosen af simvastatin ikke overstige 20 mg dagligt hos patienter, som samtidigt tager lægemidler, der indeholder elbasvir eller grazoprevir (se pkt. 4.5).

Risikoen for myopati øges med høje niveauer af HMG CoA-reduktasehæmmende aktivitet i plasma (dvs. forhøjede niveauer af simvastatin og simvastatinsyr i plasma), som til dels kan skyldes brug af lægemidler, der påvirker metabolismen af simvastatin og/eller transportvejene (se pkt. 4.5).

Cholib må ikke administreres sammen med fusidinsyre. Der er rapporteret rbdomyolyse (inklusive nogle fatale tilfælde) hos patienter, der fik et statin i kombination med fusidinsyre (se pkt. 4.5). Statinbehandlingen bør afbrydes under hele behandlingsforløbet med fusidinsyre hos patienter, for hvem brug af fusidinsyre menes at være afgørende. Patienten bør tilrådes at søge læge øjeblikkeligt, hvis vedkommende får symptomer såsom muskelsvækkelse, -smerter eller -ømhed.

Statinbehandlingen kan påbegyndes igen syv dage efter den sidste dosis fusidinsyre. Under særlige omstændigheder, hvor det er nødvendigt med længerevarende, systemisk fusidinsyre f.eks. til behandling af alvorlige infektioner, bør samtidig administration af Cholib og fusidinsyre overvejes i hvert enkelt tilfælde og kun under nøje tilsyn af en læge.

### *Måling af kreatinkinase*

Kreatinkinase bør ikke måles efter anstrengende træning eller ved tilstedeværelse af andre plausible årsager til forhøjet kreatinkinase, da dette vanskeliggør tolkning af værdien. Hvis kreatininaseniveauerne er signifikant forhøjede ved baseline (> 5 gange den øvre normalgrænse), skal de måles igen 5-7 dage senere for at bekræfte resultaterne.

### *Inden behandlingen*

Alle patienter, der starter i behandling, eller hvis dosis simvastatin øges, bør informeres om risikoen for myopati og bedes om straks at rapportere eventuelle uforklarlige muskelsmerter, -ømhed eller -svækkelse.

Der bør udvises forsigtighed ved patienter med prædisponerende faktorer for rhabdomyolyse. For at kunne fastsætte en reference-baselineværdi skal kreatinkinase måles inden behandlingsstart i følgende situationer:

- Ældre  $\geq$  65 år
- Kvinder
- Nyreinsufficiens
- Ukontrolleret hypothyroidisme
- Hypoalbuminæmi
- Personlig anamnese eller familieanamnese med arvelige muskelsygdomme
- Tidligere anamnese med muskeltoksicitet med et statin eller fibrat
- Alkoholmisbrug

I sådanne situationer skal risikoen ved behandlingen tages i betragtning i forhold til den mulige fordel, og klinisk kontrol anbefales.

For at kunne fastsætte en reference-baselineværdi skal kreatinfosfokinase måles, og klinisk monitorering anbefales.

Hvis en patient tidligere har haft en muskelsygdom pga. et fibrat eller statin, skal behandling med et andet lægemiddel i denne klasse indledes med forsigtighed. Hvis kreatininaseniveauerne er signifikant forhøjede ved baseline (> 5 gange den øvre normalgrænse), må behandlingen ikke indledes.

Hvis der er mistanke om myopati af nogen anden årsag, skal behandlingen seponeres.

Behandling med Cholib skal midlertidigt stoppes i et par dage inden større elektiv operation, og når der opstår en større medicinsk eller kirurgisk tilstand.

### Leversygdomme

Der er rapporteret stigninger i transaminaseniveauerne hos visse patienter i behandling med simvastatin eller fenofibrat. I de fleste af tilfældene var disse stigninger forbigående, mindre og asymptomatiske uden behov for seponering af behandlingen.

Transaminaseniveauerne skal måles, inden behandlingen påbegyndes, hver 3. måned i løbet af de første 12 måneders behandling og derefter periodisk. Der skal udvises opmærksomhed ved patienter, der udvikler stigning i transaminaseniveauerne, og behandlingen bør seponeres, hvis aspartataminotransferase (ASAT), også kaldet serum glutamin oxalsyre transaminase (SGOT), og alaninaminotransferase (ALAT), også kaldet serum glutamin pyruvat transaminase (SGPT), stiger til mere end 3 gange den øvre normalgrænse.

Hvis der opstår symptomer, der tyder på hepatitis (f.eks. gulsot, pruritus), og diagnosen bekræftes med laboratorieprøver, skal behandling med Cholib seponeres.

Cholib bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der indtager betragtelige mængder alkohol.

### Pancreatitis

Der er rapporteret pancreatitis hos patienter, der tager fenofibrat (se pkt. 4.3 og 4.8). Denne forekomst kan være forårsaget af manglende effekt hos patienter med alvorlig hypertriglyceridæmi, en induceret stigning i pancreasenzymet eller et sekundært fænomen medieret gennem sten i galdevejene eller dannelse af affaldsstoffer med obstruktion af den fælles galdegang.

### Nyrefunktion

Cholib er kontraindiceret ved moderat til svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

Cholib skal bruges med forsigtighed til patienter med let nyreinsufficiens, hvis estimerede glomerulære filtrationshastighed er 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (se pkt. 4.2).

Der er rapporteret reversible stigninger i serumkreatinin hos patienter, der får fenofibratmonoterapi eller ved samtidig administration af statiner. Stigninger i serumkreatinin var generelt stabile over tid uden evidens for fortsatte stigninger i serumkreatinin ved langvarig behandling og havde tendens til at returnere til baseline efter seponering af behandlingen.

Under kliniske forsøg havde 10 % af patienterne en stigning i kreatinin fra baseline over 30 µmol/l ved samtidig administration af fenofibrat og simvastatin kontra 4,4 % med statinmonoterapi. 0,3 % af patienterne, der fik kombinationsbehandling, havde en klinisk relevant stigning i kreatinin til værdier > 200 µmol/l.

Behandlingen bør afbrydes, hvis creatininniveauet er 50 % over den øvre normalgrænse. Det anbefales, at kreatinin måles i løbet af de første 3 måneder efter behandlingsstart og regelmæssigt efterfølgende.

### Interstitiel lungesygdom

Der er indberettet tilfælde af interstitiel lungesygdom med visse statiner og med fenofibrat, især ved langvarig behandling (se pkt. 4.8). Dette kan vise sig ved dyspnø, tør hoste og forringelse af det generelle helbred (træthed, vægttab og feber). Hvis der er mistanke om, at en patient har udviklet interstitiel lungesygdom, skal behandlingen med Cholib seponeres.

### Diabetes mellitus

Der er en vis evidens for, at statiner som klasse øger blodglukoseniveauet og hos nogle patienter, som har høj risiko for fremtidig diabetes, kan producere et niveau af hyperglykæmi, hvor det er passende med formel diabetesbehandling. Risikoen opvejes imidlertid af den reducerede risiko for vaskulær sygdom med statiner, og derfor bør det ikke være en årsag til at stoppe statinbehandling. Risikopatienter (fastende glukose 5,6 til 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, øgede triglycerider, hypertension) skal kontrolleres både klinisk og biokemisk i henhold til nationale retningslinjer.

### Venøse tromboemboliske hændelser

I FIELD-studiet blev der rapporteret en statistisk signifikant stigning i forekomsten af lungeemboli (0,7 % i placebogruppen kontra 1,1 % i fenofibratgruppen, p=0,022) og en statistisk ikke-signifikant stigning i dyb venetrombose (placebo 1,0 %, 48/4900 patienter) kontra fenofibrat (1,4 %, 67/4895, p=0,074). Den øgede risiko for venøse trombotiske hændelser kan være relateret til stigningen i homocysteinniveauet, en risikofaktor for trombose, og andre uidentificerede faktorer. Den kliniske signifikans heraf er uklar. Derfor bør der udvises forsigtighed hos patienter med lungeemboli i anamnesen.

### Myasthenia gravis

Der er indberettet enkelte tilfælde, hvor statiner inducerer de novo eller forværrer allerede eksisterende myasthenia gravis eller okulær myasteni (se pkt. 4.8). Cholib bør seponeres i tilfælde af forværring af symptomer. Der er indberettet recidiver, når det samme eller et andet statin blev administreret (igen).

### Hjælpstoffer

Da dette lægemiddel indeholder lactose, bør patienter med sjældne arvelige sygdomme såsom galactoseintolerans, Lapps lactasemangel eller glucose-galactose-malabsorption ikke tage dette lægemiddel.

Da dette lægemiddel indeholder saccharose, bør patienter med sjældne arvelige problemer med fructose såsom fructoseintolerans, glucose-galactose-malabsorption eller sucrase-isomaltase insufficiens ikke tage dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder Sunset Yellow FCF (E110), der kan give allergiske reaktioner.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med Cholib.

##### Interaktioner, der er relevante for monoterapi

###### *CYP 3A4-hæmmere*

Simvastatin er et substrat af cytokrom P450 3A4.

Flere mekanismer kan bidrage til potentielle interaktioner med HMG Co-A-reduktasehæmmere. Lægemidler og naturlægemidler, som hæmmer visse enzymer (f.eks. CYP3A4) og/eller transportveje (f.eks. OATP1B), kan øge plasmakoncentrationerne af simvastatin og simvastatinsyre og kan føre til en øget risiko for myopati/rabdomyolyse.

Potente cytokrom P450 3A4-hæmmere øger risikoen for myopati og rhabdomyolyse ved at øge koncentrationen af HMG-CoA-reduktases hæmmende aktivitet i plasma under simvastatinbehandling. Sådanne hæmmere inkluderer itraconazol, ketoconazol, posaconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, hiv-proteasehæmmere (f.eks. nelfinavir), cobicistat og nefazodon.

Kombination med itraconazol, ketoconazol, posaconazol, hiv-proteasehæmmere (f.eks. nelfinavir), cobicistat, erythromycin, clarithromycin, telithromycin og nefazodon er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Hvis behandling med itraconazol, ketoconazol, posaconazol, erythromycin, clarithromycin eller telithromycin ikke kan undgås, skal behandling med Cholib afbrydes under behandlingsforløbet. Der skal udvises forsigtighed ved kombination af Cholib med visse andre mindre potente CYP 3A4-hæmmere: fluconazol, verapamil eller diltiazem (se pkt. 4.3 og 4.4).

Se ordinationsoplysningerne for alle samtidigt anvendte lægemidler for at få yderligere oplysninger om deres potentielle interaktioner med simvastatin og/eller muligheden for enzym- eller transportændringer samt mulige justeringer af dosering og regimer.

###### *Danazol*

Risikoen for myopati og rhabdomyolyse øges ved samtidig administration af danazol og simvastatin. Simvastatinindosis bør ikke overstige 10 mg dagligt til patienter, der tager danazol. Derfor er samtidig administration af Cholib med danazol kontraindiceret (se pkt. 4.3).

###### *Ciclosporin*

Risikoen for myopati/rabdomyolyse øges ved samtidig administration af ciclosporin og simvastatin. Selvom virkningsmekanismen ikke er helt klarlagt, er det påvist, at ciclosporin øger eksponeringen i plasma (AUC) for simvastatinsyre, antageligt delvist på grund af hæmning af CYP 3A4 og OATP1B1-transporter. Eftersom simvastatinindosis ikke bør overstige 10 mg dagligt til patienter, der tager ciclosporin, er samtidig administration af Cholib og ciclosporin kontraindiceret (se pkt. 4.3).

###### *Amiodaron, amlodipin, diltiazem og verapamil*

Risikoen for myopati og rhabdomyolyse øges ved samtidig brug af amiodaron, amlodipin, diltiazem eller verapamil med simvastatin 40 mg pr. dag.

I et klinisk forsøg blev der rapporteret myopati hos 6 % af de patienter, der fik simvastatin 80 mg og amiodaron, kontra 0,4 % af patienterne på simvastatin 80 mg alene.

Samtidig administration af amlodipin og simvastatin forårsagede en 1,6 gange stigning i eksponeringen for simvastatinsyre.

Samtidig administration af diltiazem og simvastatin forårsagede en 2,7 gange stigning i eksponeringen for simvastatinsyre, antageligt på grund af hæmning af CYP 3A4.

Samtidig administration af verapamil og simvastatin resulterede i en 2,3 gange stigning i eksponeringen for simvastatinsyre i plasma, antageligt delvist på grund af hæmning af CYP 3A4.

Derfor bør Cholib-dosis ikke overstige 145 mg/20 mg dagligt til patienter, der tager amiodaron, amlodipin, diltiazem eller verapamil.

#### *Hæmmere af BCRP (Breast Cancer Resistant Protein)*

Samtidig administration af lægemidler, der er hæmmere af BCRP, herunder produkter, som indeholder elbasvir eller grazoprevir, kan føre til øgede plasmakoncentrationer af simvastatin og en øget risiko for myopati (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Andre statiner og fibrater*

Gemfibrozil øger simvastatinsyres AUC 1,9 gange, muligvis på grund af hæmning af glucuronideringsforløbet. Risikoen for myopati og rhabdomyolyse øges signifikant ved samtidig administration af gemfibrozil og simvastatin. Risikoen for rhabdomyolyse er også øget hos patienter, der samtidig får andre fibrater eller statiner. Derfor er samtidig administration af Cholib og gemfibrozil, andre fibrater eller statiner kontraindiceret (se pkt. 4.3).

#### *Niacin (nikotinsyre)*

Tilfælde af myopati/rhabdomyolyse har været associeret med samtidig administration af statiner og niacin (nikotinsyre) ved lipidmodificerende doser ( $\geq 1$  g/dag), da det er kendt, at niacin og statiner kan forårsage myopati, når de gives alene.

Læger, der overvejer kombineret behandling med Cholib og lipidmodificerende doser ( $\geq 1$  g/dag) af niacin (nikotinsyre) eller lægemidler, der indeholder niacin, bør nøje opveje de potentielle fordele og risici og nøje monitorere patienterne for tegn og symptomer på muskelsmerter, -ømhed eller -svækkelse, især under behandlingens første måneder, samt når dosis af et af lægemidlerne øges.

#### *Fusidinsyre*

Risikoen for myopati, inklusive rhabdomyolyse, kan blive forøget ved samtidig administration af fusidinsyre med statiner. Samtidig administration af denne kombination kan forårsage øgede plasmakoncentrationer af begge stoffer. Mekanismen i denne interaktion (uanset om den er farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller begge dele) kendes stadig ikke. Der er rapporteret rhabdomyolyse (inklusive nogle fatale tilfælde) hos patienter, der fik denne kombination.

Hvis behandling med fusidinsyre er nødvendig, bør behandling med Cholib afbrydes under hele behandlingsforløbet med fusidinsyre. (Se også pkt. 4.4).

#### *Grapefrugtjuice*

Grapefrugtjuice hæmmer CYP 3A4. Samtidigt indtag af store mængder (over 1 liter dagligt) grapefrugtjuice og simvastatin resulterede i en 7 gange stor øgning for eksponeringen af simvastatinsyre i plasma. Indtag af 240 ml grapefrugtjuice om morgenen og simvastatin om aftenen resulterede også i en 1,9 gange stor øgning for eksponeringen af simvastatinsyre i plasma. Indtag af grapefrugtjuice under behandling med Cholib skal derfor undgås.

#### *Colchicin*



Der har været rapporter om myopati og rhabdomyolyse ved samtidig administration af colchicin og simvastatin hos patienter med nyreinsufficiens. Derfor tilrådes omhyggelig klinisk monitorering af patienter, der tager colchicin og Cholib.

#### *K-vitaminantagonister*

Fenofibrat og simvastatin forstærker virkningen af K-vitaminantagonister og kan øge risikoen for blødning. Det anbefales, at dosen af disse orale antikoagulanter reduceres med ca. en tredjedel ved behandlingens start og derefter gradvist justeres efter behov ifølge monitorering af INR (International Normalised Ratio). INR skal bestemmes inden start på Cholib og tilstrækkeligt hyppigt i løbet af behandlingens første periode til at sikre, at der ikke forekommer nogen signifikant ændring af INR. Når der er dokumenteret en stabil INR, kan den måles med de intervaller, der sædvanligvis anbefales for patienter på disse orale antikoagulanter. Hvis dosis af Cholib ændres eller seponeres, skal samme fremgangsmåde gentages. Behandling med Cholib har ikke været associeret med blødning hos patienter, der ikke tager antikoagulanter.

#### *Glitazoner*

Der er rapporteret nogle tilfælde af reversibel paradoksial reduktion af HDL-kolesterol under samtidig administration af fenofibrat og glitazoner. Derfor anbefales det at monitorere HDL-kolesterol, hvis Cholib administreres samtidig med et glitazon, og at stoppe en af behandlingerne, hvis HDL-kolesterol bliver for lavt.

#### *Rifampicin*

Eftersom rifampicin er en potent CYP 3A4-inducer, der interfererer med omsætningen af simvastatin, kan patienter i langvarig behandling med rifampicin (f.eks. behandling af tuberkulose) opleve tab af effekt af simvastatin. Hos normale frivillige faldt eksponeringen for simvastatinsyre i plasma med 93 % ved samtidig administration af rifampicin.

#### Virkninger på andre lægemidlers farmakokinetik

Fenofibrat og simvastatin er ikke CYP 3A4-hæmmere eller -inducere. Derfor forventes Cholib ikke at påvirke plasmakoncentrationerne af stoffer, der metaboliseres via CYP 3A4.

Fenofibrat og simvastatin er ikke hæmmere af CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 1A2. Fenofibrat er en let til moderat CYP 2C9-hæmmer og en svag CYP 2C19- og CYP 2A6-hæmmer.

Patienter, der får samtidig behandling med Cholib og lægemidler, der metaboliseres af CYP 2C19, CYP 2A6 eller især CYP 2C9, med et smalt terapeutisk indeks, bør monitoreres nøje, og dosisjustering af disse lægemidler anbefales om nødvendigt.

#### Interaktion mellem simvastatin og fenofibrat

Virkninger af gentagen administration af fenofibrat på farmakokinetikken af enkeltdoser eller gentagne doser simvastatin er undersøgt i to små studier (n=12) efterfulgt af et større (n=85) hos raske personer.

I et studie blev AUC for simvastatinsyre (SVA), en vigtig, aktiv metabolit af simvastatin, reduceret med 42 % (90 % CI 24 %-56 %), når en enkeltdosis på 40 mg simvastatin blev kombineret med gentagne doser af fenofibrat 160 mg. I det andet studie [Bergman et al, 2004] medførte gentagen, samtidig administration af både simvastatin 80 mg og fenofibrat 160 mg nedsat AUC for SVA på 36 % (90 % CI 30%-42 %). I det større studie sås en reduktion på 21 % (90 % CI 14%-27 %) i AUC for SVA efter gentagen, samtidig administration af simvastatin 40 mg og fenofibrat 145 mg om aftenen. Dette var ikke signifikant anderledes end reduktionen på 29 % (90 % CI 22%-35 %) i AUC for SVA, der blev observeret, når samtidig administration skete med 12 timers mellemrum: Simvastatin 40 mg om aftenen og fenofibrat 145 mg om morgenen.

Det blev ikke undersøgt, om fenofibrat har en effekt på simvastatins andre aktive metabolitter.

Den præcise interaktionsmekanisme kendes ikke. I de foreliggende, kliniske data blev effekten på LDL-kolesterol ikke anset for at være signifikant anderledes end simvastatin monoterapi, når LDL-kolesterol kontrolleres på tidspunktet for behandlingsstart.

Gentagen administration af simvastatin 40 eller 80 mg, den højeste, registrerede dosis, påvirkede ikke plasmaniveauerne af fenofibrinsyre ved steady state.

Anbefalinger for ordinering af interagerende stoffer er opsummeret i tabellen nedenfor (se også pkt. 4.2 og 4.3).

Interagerende stoffer	Anbefalinger for ordinering
Potente CYP 3A4-hæmmere: Itraconazol Ketoconazol Fluconazol Posaconazol Erythromycin Clarithromycin Telithromycin Hiv-proteasehæmmere (f.eks. nelfinavir) Nefazodon Cobicistat	Kontraindiceret ved behandling med Cholib
Danazol Ciclosporin	Kontraindiceret ved behandling med Cholib
Gemfibrozil, andre statiner og fibrater	Kontraindiceret ved behandling med Cholib
Amiodaron Verapamil Diltiazem Amlodipin	Der må ikke tages mere end én Cholib 145 mg/20 mg pr. dag, medmindre den kliniske fordel opvejer risikoen
Elbasvir Grazoprevir	Der må ikke tages mere end én Cholib 145 mg/20 mg pr. dag
Glecaprevir Pibrentasvir	Kontraindiceret med Cholib
Niacin (nikotinsyre) $\geq 1$ g/dag	Undgå kombination med Cholib, medmindre den kliniske fordel opvejer risikoen Monitorér patienter for eventuelle tegn og symptomer på muskelsmerter, -ømhed eller -svækkelse
Fusidinsyre	Patienterne skal monitoreres nøje. Det kan overvejes at afbryde behandlingen med Cholib midlertidigt
Grapefrugtjuice	Undgå indtag under behandling med Cholib
K-vitaminantagonister	Juster dosis af disse orale antikoagulanter ifølge måling af INR
Glitazoner	Monitorér HDL-kolesterol, og stop en af behandlingerne (glitazon eller Cholib), hvis HDL-kolesterol er for lavt

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

##### Graviditet

##### *Cholib*

Eftersom simvastatin er kontraindiceret under graviditeten (se nedenfor), er Cholib kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3).

### *Fenofibrat*

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af fenofibrat til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist embryotoksiske virkninger ved doser i intervallet for maternel toksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Derfor må fenofibrat kun anvendes under graviditeten efter en grundig risk/benefit-vurdering.

### *Simvastatin*

Simvastatin er kontraindiceret under graviditeten. Sikkerheden hos gravide kvinder er ikke fastlagt. Behandling af moderen med simvastatin kan reducere fosterniveauerne af mevalonat, som er en prækursor for kolesterolbiosyntese. Af disse årsager må simvastatin ikke anvendes til gravide kvinder, kvinder, der forsøger at blive gravide eller har mistanke om, at de er gravide. Behandling med simvastatin skal afbrydes under graviditeten, eller indtil det er fastslået, at kvinden ikke er gravid.

### Amning

Det er ukendt, om fenofibrat, simvastatin og/eller deres metabolitter udskilles i human mælk. Derfor er Cholib kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

### Fertilitet

Der er observeret reversible virkninger på fertiliteten hos dyr (se pkt. 5.3). Der foreligger ingen kliniske data om fertiliteten fra anvendelse af Cholib.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Fenofibrat påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Der er rapporteret sjældne tilfælde af svimmelhed efter markedsføring af simvastatin. Denne bivirkning bør tages i betragtning, når man fører motorkøretøj eller betjener maskiner under behandling med Cholib.

## **4.8 Bivirkninger**

### Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger under behandling med Cholib er forhøjet kreatinin i blodet, øvre luftvejsinfektion, forhøjet trombocytal, gastroenteritis og forhøjet alaninaminotransferase.

### Skema over bivirkninger

I fire dobbeltblindede kliniske forsøg over 24 uger fik 1.237 patienter samtidig behandling med fenofibrat og simvastatin. I en pooled analyse af disse fire forsøg var frekvensen af seponering pga. behandlingsopståede bivirkninger 5,0 % (51 forsøgspersoner ud af 1.012) efter 12 ugers behandling med fenofibrat og simvastatin 145 mg/20 mg dagligt og 1,8 % (4 forsøgspersoner ud af 225) efter 12 ugers behandling med fenofibrat og simvastatin 145 mg/40 mg dagligt.

Behandlingsopståede bivirkninger, der blev rapporteret hos patienter i samtidig behandling med fenofibrat og simvastatin, er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed.

Bivirkningerne af Cholib ligner de bivirkninger, man ved, der er ved de to aktive stoffer: fenofibrat og simvastatin.

Hyppigheden af bivirkningerne er opstillet efter følgende kategorier: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkninger, der ses ved samtidig administration af fenofibrat og simvastatin (Cholib)

Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Øvre luftvejsinfektion, gastroenteritis	Almindelig
Blod og lymfesystem	Forhøjet trombocytal	Almindelig
Lever og galdeveje	Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT)	Almindelig
Hud og subkutane væv	Dermatitis og eksem	Ikke almindelig
Undersøgelser	Forhøjet kreatinin i blodet (se pkt. 4.3 og 4.4)	Meget almindelig

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Forhøjet kreatinin i blodet: 10 % af patienterne havde en stigning i kreatinin fra baseline over 30 µmol/l ved samtidig administration af fenofibrat og simvastatin kontra 4,4 % med statinmonoterapi. 0,3 % af patienterne, der fik kombinationsbehandling, havde en klinisk relevant stigning i kreatinin til værdier  $\geq 200$  µmol/l.

#### Yderligere information om de enkelte aktive stoffer i fastdosiskombination

Nedenfor er anført yderligere bivirkninger, der er associeret med brug af lægemidler indeholdende simvastatin eller fenofibrat som observeret i kliniske forsøg og efter markedsføring og potentielt kan forekomme med Cholib. Hyppighedskategorierne er baseret på tilgængelig information fra produktresuméer for simvastatin og fenofibrat i EU.

Systemorganklasse	Bivirkninger (fenofibrat)	Bivirkninger (simvastatin)	Hyppighed
Blod og lymfesystem	Reduceret hæmoglobin Nedsat antal hvide blodlegemer		Sjælden
		Anæmi	Sjælden
Immunsystemet	Overfølsomhed	Anafylaksi	Meget sjælden
			Sjælden
Metabolisme og ernæring		Diabetes Mellitus****	Ikke kendt
Psykiske forstyrrelser		Insomni	Meget sjælden
		Søvnforstyrrelser, herunder mareridt, depression	Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine		Ikke almindelig
		Paræstesi, svimmelhed, perifer neuropati	Sjælden
		Nedsat hukommelse/ Hukommelsestab	Sjælden
		Myasthenia gravis	Ikke kendt
Øjenlidelser		Sløret syn, nedsat syn	Sjælden
		Okulær myasteni	Ikke kendt
Vaskulære sygdomme	Tromboemboli (lungeemboli, dyb venetrombose)*		Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum		Interstitiel lungesygdom	Ikke kendt
Mave-tarm-kanalen	Gastrointestinale tegn og symptomer (mavesmerter, kvalme, opkastning, diarré, flatulens)		Almindelig
		Pancreatitis*	Ikke almindelig

Systemorganklasse	Bivirkninger (fenofibrat)	Bivirkninger (simvastatin)	Hypighed
		Obstipation, dyspepsi	Sjælden
<b>Lever og galdeveje</b>	Forhøjede transaminaser		Almindelig
	Galdesten		Ikke almindelig
	Komplikationer ved galdesten (f.eks. galdeblærebetændelse, galdegangsbetændelse, galdestenskolik osv.)		Ikke kendt
		Stigning i gamma-glutamyltransferase	Sjælden
		Hepatitis/gulsot Leversvigt	Meget sjælden
<b>Hud og subkutane væv</b>	Alvorlige, kutane reaktioner (f.eks. erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse osv.)		Ikke kendt
	Overfølsomhed i huden (f.eks. udslæt, pruritus, urticaria)		Ikke almindelig
	Alopeci		Sjælden
	Lysfølsomhedsreaktioner		Sjælden
		Overfølsomhedssyndrom ***	Sjælden
		Likenoid lægemiddeleruptioner	Meget sjælden
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	Muskellidelser (f.eks. myalgi, muskelbetændelse, -spasmer og -svækkelse)		Ikke almindelig
	Rabdomyolyse med eller uden nyresvigt (se pkt. 4.4).		Sjælden
		Myopati** Immunmedieret nekrotiserende myopati (se pkt. 4.4) Tendinopati	Sjælden  Ikke kendt
		Muskelruptur	Meget sjælden
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	Seksuel dysfunktion		Ikke almindelig
		Erektile dysfunktion	Ikke kendt
		Gynækomasti	Meget sjælden
<b>General disorders and administration site conditions</b>		Asteni	Sjælden
<b>Investigations</b>	Forhøjet homocysteinniveau i blodet (se pkt. 4.4)*****		Meget almindelig
	Forhøjet urinstof i blodet		Sjælden

Systemorganklasse	Bivirkninger (fenofibrat)	Bivirkninger (simvastatin)	Hypighed
		Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet	Sjælden
		Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet	Sjælden
		Forhøjet glykosyleret hæmoglobin	Ikke kendt
		Forhøjet blodglucose	Ikke kendt

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Pancreatitis*

\* I FIELD-studiet, et randomiseret, placebokontrolleret forsøg, der blev udført med 9.795 patienter med type 2-diabetes mellitus, sås der en statistisk signifikant stigning i pancreatitistilfælde hos patienter, der fik fenofibrat, kontra patienter, der fik placebo (0,8 % kontra 0,5 %, p=0,031).

#### *Tromboembolisme*

\* I FIELD-studiet blev der rapporteret en statistisk signifikant stigning i forekomsten af lungeemboli (0,7 % [32/4.900 patienter] i placebogruppen kontra 1,1 % [53/4.895 patienter] i fenofibratgruppen, p=0,022) og en statistisk ikke-signifikant stigning i dyb venetrombose (placebo: 1,0 % [48/4.900 patienter] kontra fenofibrat 1,4 % [67/4.895 patienter], p=0,074).

#### *Myopati*

\*\* I et klinisk forsøg forekom myopati ofte hos patienter, der blev behandlet med simvastatin 80 mg/dag sammenlignet med patienter, der blev behandlet med 20 mg/dag (hhv. 1,0 % kontra 0,02 %).

#### *Overfølsomhedssyndrom*

\*\*\* Der er i sjældne tilfælde rapporteret tydeligt overfølsomhedssyndrom, som har omfattet nogle af følgende problemer: angioødem, lupuslignende syndrom, polymyalgia rheumatica, dermatomyositis, vaskulitis, thrombocytopeni, eosinofili, øget sænkingsreaktion (ESR), arthritis og artralgi, urticaria, lysfølsomhed, feber, rødme, dyspnø og utilpashed.

#### *Diabetes mellitus*

\*\*\*\* Diabetes mellitus: Risikopatienter (fastende glukose 5,6 til 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, øgede triglycerider, hypertension) skal monitoreres både klinisk og biokemisk i henhold til nationale retningslinjer.

#### *Forhøjet homocysteinniveau i blodet*

\*\*\*\*\* I FIELD-studiet var den gennemsnitlige stigning i homocysteinniveauet hos patienter, der fik fenofibrat, 6,5 µmol/l, og var reversibel efter seponering af fenofibrat.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

#### *Cholib*

Der kendes ingen specifik antidot. Hvis der er mistanke om overdosering, skal der gives symptomatisk behandling og passende støttende tiltag efter behov.

#### *Fenofibrat*

Der er kun modtaget rapporter om marginale tilfælde af overdosering. I de fleste tilfælde blev der ikke rapporteret nogen symptomer på overdosering. Fenofibrat kan ikke elimineres ved hæmodialyse.

### *Simvastatin*

Der er rapporteret få tilfælde af overdosering med simvastatin. Den maksimale dosis, der blev taget, var 3,6 g. Alle patienter kom sig uden følgevirkninger. Der er ingen specifik behandling i tilfælde af overdosering. Skulle det forekomme, skal der gives symptomatisk og støttende behandling.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lipidmodificerende stoffer, HMG-CoA-reduktase-inhibitorer i kombination med andre lipid-modificerende midler, ATC-kode: C10BA04

#### Virkningsmekanisme

##### *Fenofibrat*

Fenofibrat er et fibrinsyrederivat, hvis lipidmodificerende virkninger, der er rapporteret hos mennesker, medieres via aktivering af peroxisom proliferator-aktiveret receptor af alfa-typen (PPAR $\alpha$ ).

Gennem aktivering af PPAR $\alpha$  aktiverer fenofibrat produktion af lipoproteinlipase og reducerer produktion af apoprotein CIII. Aktivering af PPAR $\alpha$  inducerer også en forøget syntese af apoproteiner AI og AII.

##### *Simvastatin*

Simvastatin, som er et inaktivt lacton, hydrolyseres i leveren til den tilsvarende aktive beta-hydroxysyre-form, som har en potent aktivitet i hæmning af HMG-CoA-reduktase (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-reduktase). Dette enzym katalyserer konvertering af HMG-CoA til mevalonat, et tidligt og hastighedsbegrænsende trin i kolesterolbiosyntesen.

##### *Cholib:*

Cholib indeholder fenofibrat og simvastatin, som har forskellige virkningsmekanismer som beskrevet ovenfor.

#### Farmakodynamisk virkning

##### *Fenofibrat*

Studier med fenofibrat på lipoproteinfraktioner viser nedsatte niveauer af LDL- og VLDL-kolesterol. HDL-kolesterolniveauerne stiger ofte. LDL- og VLD- triglycerider nedsættes. Den samlede virkning er et fald i forholdet mellem low density/very low density lipoproteiner og high density lipoproteiner.

Fenofibrat har også en urikosurisk effekt, der medfører en reduktion af urinsyreniveauerne med ca. 25 %.

##### *Simvastatin*

Det er påvist, at simvastatin reducerer både normale og forhøjede koncentrationer af LDL-kolesterol. LDL dannes af very low density protein (VLDL) og kataboliseres primært af LDL-receptorer med høj affinitet. Mekanismen bag simvastatins LDL-sænkende virkning kan involvere både reduktion af VLDL-kolesterolkoncentrationen og induktion af LDL-receptoren, hvilket fører til reduceret produktion og øget katabolisme af LDL-kolesterol. Apolipoprotein B falder også væsentligt under behandling med simvastatin. Derudover øger simvastatin moderat HDL-kolesterol og reducerer plasma-TG. Som resultat af disse ændringer reduceres forholdene mellem total kolesterol og HDL-kolesterol samt mellem LDL- og HDL-kolesterol.

##### *Cholib*

Simvastatins og fenofibrats respektive virkninger er komplementære.

## Klinisk virkning og sikkerhed

### *Cholib*

Der blev udført fire pivotalstudier i det kliniske program. I alt 7.583 forsøgspersoner med blandet dyslipidæmi indgik i en indkøringsperiode på 6 uger med statin. Ud af disse blev 2.474 forsøgspersoner randomiseret til 24 ugers behandling. 1.237 forsøgspersoner fik samtidig behandling med fenofibrat og simvastatin, og 1.230 fik monoterapi med statin, alle administreret om aftenen.

Anvendt statindosis og -type:

Studie	6 ugers indkøring med statin	Uge 0 til uge 12		Uge 12 til uge 24	
		Monoterapi med statin	Kombinationsbehandling med fenofibrat/simvastatin	Monoterapi med statin	Kombinationsbehandling med fenofibrat/simvastatin
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 evaluerede en fastdosiskombination af fenofibrat og simvastatin og statin til sammenligning gennem den 24 uger lange dobbeltblindede periode. Det primære effektkriterium var superioritet af kombinationen fenofibrat 145 mg og simvastatin 40 mg kontra simvastatin 40 mg i forhold til TG, nedsat LDL-kolesterol og øget HDL-kolesterol efter 12 uger.

Efter 12 uger og 24 uger viste kombinationen af fenofibrat 145 mg og simvastatin 40 mg (F145/S40) superioritet over simvastatin 40 mg (S40) i forhold til reduktion af TG og øget HDL-kolesterol.

Kombinationen F145/S40 viste kun superioritet over S40 for nedsat LDL-kolesterol efter 24 uger. Fra en ikke-signifikant yderligere reduktion på 1,2 % af LDL-kolesterol efter 12 uger, til en statistisk signifikant reduktion på 7,2 % efter 24 uger.

Procentvis ændring fra baseline til uge 12 og uge 24 for TG, LDL-kolesterol og HDL-kolesterol				
Fuld analyse af deltagerprøve				
Lipid parameter (mmol/l)	Feno 145+Simva 40 (N=221)	Simva 40 (N=219)	Sammenligning af behandlinger*	P-værdi
<b>Efter 12 uger</b>	<b>% ændring i middelværdi (SD)</b>			
TG	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
LDL-kolesterol	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
HDL-kolesterol	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
<b>Efter 24 uger</b>	<b>% ændring i middelværdi (SD)</b>			
TG	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
LDL-kolesterol	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
HDL-kolesterol	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001



\* Sammenligning af behandling består af forskellen mellem LS-middelværdien for Fenofibrat 145 + Simvastatin 40 og Simvastatin 40 samt det tilknyttede 95 % CI.

Resultaterne af de biologiske parametre af interesse efter 24 uger er anført i nedenstående skema. F145/S40 påviste statistisk signifikant superioritet for alle parametre undtagen for stigning af Apo A1.

<b>ANCOVA (kovariansanalyse) af procentvis ændring i TC, non-HDL-kolesterol, Apo AI, Apo B, Apo B/Apo AI og fibrinogen fra baseline til uge 24 – Fuld analyse af deltagerprøve</b>					
<b>Parameter</b>	<b>Behandlingsgruppe</b>	<b>N</b>	<b>Middelværdier (SD)</b>	<b>Sammenligning af behandlinger*</b>	<b>P-værdi</b>
<b>Total kolesterol (mmol/l)</b>	Fenofibrat 145 + Simvastatin 40 Simvastatin 40	213 203	-4,95 (18,59) 1,69 (20,45)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
<b>Non-HDL-kolesterol (mmol/l)</b>	Fenofibrat 145 + Simvastatin 40 Simvastatin 40	213 203	-7,62 (23,94) 2,52 (26,42)	-10,33 (-14,94; -5,72)	<0,001
<b>Apo AI (g/l)</b>	Fenofibrat 145 + Simvastatin 40 Simvastatin 40	204 194	5,79 (15,96) 4,02 (13,37)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084
<b>Apo B (g/l)</b>	Fenofibrat 145 + Simvastatin 40 Simvastatin 40	204 194	-2,95 (21,88) 6,04 (26,29)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
<b>Apo B/Apo AI</b>	Fenofibrat 145 + Simvastatin 40 Simvastatin 40	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
<b>Fibrinogen* (g/l)</b>	Fenofibrat 145 + Simvastatin 40 Simvastatin 40	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

\* Sammenligning af behandling består af forskellen mellem LS-middelværdien for Fenofibrat 145 + Simvastatin 40 og Simvastatin 40 samt det tilknyttede 95 % CI. LS (mindste kvadraters metode) SD (standardafvigelse)

#### *Cholib 145/20*

Studie 0501 evaluerede 2 forskellige dosiskombinationer af fenofibrat og simvastatin sammenlignet med simvastatin 40 mg over en dobbeltblindet periode på 24 uger. Det primære effektkriterium var superioritet af kombinationen fenofibrat 145 mg og simvastatin 20 mg kontra simvastatin 40 mg i forhold til nedsat TG og øget HDL-kolesterol samt non-inferioritet af nedsat LDL-kolesterol efter 12 uger.

<b>Procentvis ændring fra baseline til uge 12 Fuld analyse af deltagerprøve</b>				
<b>Parameter</b>	<b>Fenofibrat 145+Simvastatin 20 (N=493) Middel (SD)</b>	<b>Simvastatin 40 (N=505) Middel (SD)</b>	<b>Sammenligning af behandlinger*</b>	<b>P-værdi</b>
<b>TG (mmol/l)</b>	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
<b>LDL-kolesterol (mmol/l)</b>	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	NA
<b>HDL-kolesterol (mmol/l)</b>	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
<b>Total kolesterol (mmol/l)</b>	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
<b>Non-HDL-kolesterol (mmol/l)</b>	-9,79 (21,32)	-9,79 (20,14)	-0,11 (-2,61; 2,39)	0,931
<b>Apo AI (g/l)</b>	3,97 (13,15)	0,94 (13,03)	2,98 (1,42; 4,55)	<0,001

Procentvis ændring fra baseline til uge 12				
Fuld analyse af deltagerprøve				
Parameter	Feno 145+Simva 20 (N=493) Middel (SD)	Simva 40 (N=505) Middel (SD)	Sammenligning af behandlinger*	P-værdi
<b>Apo B (g/l)</b>	-6,52 (21,12)	-7,97 (17,98)	1,22 (-1,19; 3,63)	0,320
<b>Apo B/Apo AI</b>	-8,49 (24,42)	-7,94 (18,96)	-0,73 (-3,44; 1,97)	0,595
<b>Fibrinogen (g/l)</b>	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

\*Sammenligning af behandlinger: Forskellen mellem LS-middelværdien for Feno 145 + Simva 20 og Simva 40 samt det tilknyttede konfidensinterval på 95 %

Efter de første 12 ugers behandling viste kombinationen af fenofibrat 145 mg og simvastatin 20 mg superioritet over simvastatin 40 mg for reduktion af TG og øgning af HDL-kolesterol, men opfyldte ikke kriterierne for non-inferioritet for LDL-kolesterol. Kombinationen af fenofibrat 145 mg med simvastatin 20 mg påviste statistisk signifikant superioritet for stigning af Apo A1 og reduktion af fibrinogen sammenlignet med simvastatin 40 mg.

#### Understøttende studie

Lipidforsøget Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) var et randomiseret, placebokontrolleret studie af 5.518 patienter med type 2-diabetes mellitus, der blev behandlet med fenofibrat og simvastatin. Behandlingen med fenofibrat plus simvastatin viste ingen signifikante forskelle sammenlignet med simvastatinmonoterapi i det sammensatte, primære resultat af ikke-dødeligt myokardieinfarkt, ikke-dødeligt slagtilfælde og kardiovaskulær død (risikoforhold [HR] 0,92, 95 % CI 0,79-1,08,  $p = 0,32$ , absolut risikoreduktion: 0,74 %). I den præspecificerede subgruppe af dyslipidæmiske patienter, defineret som de i den laveste tertil af HDL-kolesterol ( $\leq 34$  mg/dl eller 0,88 mmol/l) eller højeste tertil af TG ( $\geq 204$  mg/dl eller 2,3 mmol/l) ved baseline, viste behandling med fenofibrat plus simvastatin en 31 % relativ reduktion sammenlignet med simvastatinmonoterapi for det sammensatte primære resultat (hazard ratio [HR] 0,69, 95 % CI 0,49-0,97,  $p = 0,03$ , absolut risikoreduktion: 4,95 %). En anden præspecificeret subgruppeanalyse identificerede en statistisk signifikant behandling ifølge interaktion mellem køn ( $p=0,01$ ), der tydede på en mulig behandlingsfordel ved kombinationsterapi hos mænd ( $p=0,037$ ), men en potentielt højere risiko for det primære resultat hos kvinder behandlet med kombinationsterapi sammenlignet med simvastatinmonoterapi ( $p=0,069$ ). Dette blev ikke observeret i den førnævnte subgruppe af patienter med dyslipidæmi, men der var heller ikke klar evidens for en fordel hos dyslipidæmiske kvinder behandlet med fenofibrat plus simvastatin, og en mulig skadelig virkning hos denne subgruppe kunne ikke udelukkes.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Cholib i alle undergrupper af den pædiatriske population med kombineret dyslipidæmi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De geometriske gennemsnitlige ratioer og 90 % konfidensintervaller for sammenligningen af AUC, AUC(0-t) og  $C_{max}$  for de aktive metabolitter, fenofibrinsyre og simvastatinsyre, af fastdosiskombinationen Cholib 145 mg/20 mg tabletter og den samtidige administration af fenofibrat-tabletter 145 mg og simvastatin-tabletter 20 mg, som anvendt i det kliniske program, lå alle indenfor 80-125 % bioækvivalensintervallet.

Det geometriske gennemsnitlige maksimale plasmaniveau ( $C_{max}$ ) af det inaktive moderstof simvastatin var 2,7 ng/ml for fastdosiskombinationen Cholib 145 mg/20 mg tabletter og 3,9 ng/ml for den samtidige administration af separate tabletter med 145 mg fenofibrat og 20 mg simvastatin, som anvendt i det kliniske program.

De geometriske gennemsnitlige ratioer og 90 % konfidensintervaller for sammenligningen af eksponeringen af simvastatin i plasma (AUC og AUC(0-t)) efter administration af

fastdosiskombinationen Cholib 145 mg/20 mg tabletter og efter samtidig administration af separate tabletter med fenofibrat 145 mg og simvastatin 20 mg, som anvendt i det kliniske program, lå indenfor 80-125 % bioækvivalensintervallet.

### Absorption

Maksimal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) af fenofibrat opnås inden for 2 til 4 timer efter indtagelse. Plasmakoncentrationerne er stabile under kontinuerlig behandling hos vilkårlige individer.

Fenofibrat er uopløseligt i vand og skal tages sammen med et måltid for at lette absorptionen. Brug af mikroniseret fenofibrat og NanoCrystal® teknologi til formuleringen af fenofibrat 145 mg tabletter forbedrer absorptionen.

I modsætning til tidligere formuleringer med fenofibrat er den maksimale plasmakoncentration og samlede eksponering af denne formulering uafhængig af indtagelse af mad.

Et food-effect studie, der involverede administration af denne formulering af 145 mg fenofibrattabletter til raske, fastende mænd og kvinder sammen med et meget fedtholdigt måltid, tydede på, at eksponeringen (AUC og  $C_{max}$ ) for fenofibrinsyre ikke påvirkes af føde.

Derfor kan fenofibrat i Cholib tages uafhængigt af indtagelse af mad.

Kinetikstudier efter administration af en enkelt dosis og kontinuerlig behandling har påvist, at lægemidlet ikke akkumuleres.

Simvastatin er et inaktivt lacton, der nemt hydrolyseres in vivo til den tilsvarende beta-hydroxysyre, en potent HMG-CoA-reduktasehæmmer. Hydrolyse finder hovedsageligt sted i leveren; hydrolysehastigheden i humant plasma er meget langsom.

Simvastatin absorberes godt og undergår udtalt first pass-metabolisme i leveren. Metabolismen i leveren er afhængig af blodgennemstrømningen i leveren. Leveren er den aktive forms primære virkningssted. Tilgængeligheden af beta-hydroxysyre for det systemiske kredsløb efter en oral dosis simvastatin blev fundet at være mindre end 5 % af dosen. Den maksimale plasmakoncentration af aktive hæmmere nås ca. 1-2 timer efter administration af simvastatin. Samtidig fødeindtagelse påvirker ikke absorptionen.

Farmakokinetikken af enkeltdoser og flerdoser simvastatin viste, at der ikke forekom akkumulering af lægemidlet efter flere doser.

### Distribution

Fenofibrinsyre bindes stærkt til plasmaalbumin (mere end 99 %). Proteinbindingen af simvastatin og dets aktive metabolit er > 95 %.

### Biotransformation og elimination

Efter oral administration hydrolyseres fenofibrat hurtigt af esteraser til den aktive metabolit fenofibrinsyre. Der kan ikke detekteres uændret fenofibrat i plasma. Fenofibrat er ikke et substrat for CYP 3A4. Der er ikke involveret nogen mikrosomal metabolisme i leveren.

Lægemidlet elimineres hovedsageligt med urinen. Stort set alt lægemiddel elimineres på 6 dage. Fenofibrat udskilles primært i form af fenofibrinsyre og dets glucuronid-konjugat. Hos ældre patienter ændres den tilsyneladende totale plasmaclearance af fenofibrinsyre ikke.

Kinetiske studier efter administration af en enkelt dosis og kontinuerlig behandling har påvist, at lægemidlet ikke akkumuleres. Fenofibrinsyre elimineres ikke ved hæmodialyse.

Gennemsnitlig halveringstid: Halveringstiden for eliminering af fenofibrinsyre i plasma er ca. 20 timer.

Simvastatin er et substrat for CYP 3A4 og effluxtransportøren BCRP. Simvastatin er et substrat af CYP 3A4. Simvastatin optages aktivt i hepatocytter af transportøren OATP1B1. Simvastatins vigtigste metabolitter i humant plasma er beta-hydroxysyre og fire yderligere aktive metabolitter. Efter en oral dosis radioaktivt simvastatin til mennesker blev 13 % af radioaktiviteten udskilt med urinen og 60 % med fæces inden for 96 timer. Den genfundne mængde i fæces repræsenterer absorberede ækvivalenter af lægemiddel udskilt som galde samt som ikke-absorberet lægemiddel. Efter intravenøs injektion af metabolitten beta-hydroxysyre var den gennemsnitlige halveringstid 1,9 timer. Kun gennemsnitligt 0,3 % af den intravenøse dosis blev udskilt med urinen som hæmmere.

Virksomheder af gentagne administration af fenofibrat på farmakokinetikken af enkelt-doser eller gentagne doser simvastatin er undersøgt i to små studier (n=12) efterfulgt af et større (n=85) hos raske personer.

I et studie blev AUC for simvastatinsyre (SVA), en vigtig, aktiv metabolit af simvastatin, reduceret med 42 % (90 % CI 24-56 %), når en enkelt-dosis på 40 mg simvastatin blev kombineret med gentagne doser af fenofibrat 160 mg. I det andet studie [Bergman et al, 2004] medførte gentagne, samtidig administration af både simvastatin 80 mg og fenofibrat 160 mg nedsat AUC for SVA på 36 % (90 % CI 30-42 %). I det større studie sås en reduktion på 21 % (90 % CI 14-27 %) i AUC for SVA efter gentagne, samtidig administration af simvastatin 40 mg og fenofibrat 145 mg om aftenen. Dette var ikke signifikant anderledes end reduktionen på 29 % (90 % CI 22-35 %) i AUC for SVA, der blev observeret, når samtidig administration skete med 12 timers mellemrum: Simvastatin 40 mg om aftenen og fenofibrat 145 mg om morgenen.

Det blev ikke undersøgt, om fenofibrat har en effekt på simvastatins andre aktive metabolitter. Den præcise interaktionsmekanisme kendes ikke. I de foreliggende, kliniske data blev effekten på LDL-kolesterol ikke anset for at være signifikant anderledes end simvastatin monoterapi, når LDL-kolesterol kontrolleres på tidspunktet for behandlingsstart.

Gentagne administration af simvastatin 40 eller 80 mg, den højeste, registrerede dosis, påvirkede ikke plasmaniveauerne af fenofibrinsyre ved steady state.

#### Særlige populationer

Bærere af allelen c.521T>C af SLCO1B1-genet har lavere aktivitet af OATP1B1. Den gennemsnitlige eksponering (AUC) for den aktive hovedmetabolit, simvastatinsyre, er 120 % hos heterozygote bærere (CT) af C-allelen og 221 % hos homozygote (CC) bærere i forhold til eksponeringen hos patienter, som har den mest almindelige genotype (TT). C-allelen har en frekvens på 18 % i den europæiske population. Hos patienter med SLCO1B1-polymorfi er der risiko for øget eksponering for simvastatin, hvilket kan føre til en øget risiko for rhabdomyolyse (se pkt. 4.4).

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke udført prækliniske studier med fastdosiskombinationen Cholib.

#### *Fenofibrat*

Studier af akut toksicitet har ikke givet nogen relevant information om specifik toksicitet af fenofibrat.

I et tre måneder langt oralt ikke-klinisk studie af rotter med fenofibrinsyre, fenofibrats aktive metabolit, sås der toksicitet for skeletmusklerne (især dem, der er rige på langsomme oxidative myofibre af type I), hjertesvækkelse, anæmi og nedsat legemsvægt ved eksponeringsniveauer  $\geq 50$  gange større end eksponeringen hos mennesker for skeletal toksicitet og  $> 15$  gange større for kardiell myotoksicitet.

Der opstod reversible sår og erosioner i mave-tarm-kanalen hos hunde, der blev behandlet i 3 måneder ved eksponering, der er ca. 7 gange større end det kliniske AUC.

Studier af fenofibrats mutagenicitet har været negative.

Der er fundet levertumorer hos rotter og mus i carcinogenicitetsstudier, hvilket skyldes peroxisom-proliferation. Disse ændringer er specifikke for gnavere og er ikke observeret hos andre racer ved sammenlignelige dosisniveauer. Dette er ikke relevant for terapeutisk anvendelse til mennesker.

Studier med mus, rotter og kaniner viste ingen teratogen effekt. Embryotoksiske virkninger sås ved doser i området for maternal toksicitet. Der sås en forlænget drægtighedsperiode og vanskeligheder under fødslen ved høje doser.

Der blev ikke påvist nogen virkning på fertiliteten i ikke-kliniske reproduktionstoksicitetsstudier udført med fenofibrat. Der blev imidlertid observeret reversibel hypospermi, vakuolisering af testiklerne og umodne ovarier i et toksicitetsstudie med gentagne doser af fenofibrinsyre hos unge hunde.

#### *Simvastatin*

Baseret på konventionelle dyreforsøg vedrørende farmakodynamik, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet er der ingen andre risici for patienten, end der kan forventes ud fra den farmakologiske mekanisme. Ved maksimalt tolererede doser producerede simvastatin ingen fostermisdannelser hos hverken rotter eller kaniner, og der var ingen påvirkning af fertiliteten, reproduktionsevnen eller den neonatale udvikling.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

#### Tabletterne:

Butylhydroxyanisol (E320)  
Lactose monohydrat  
Natriumlaurylsulfat  
Stivelse, pregelatineret (majsstivelse)  
Docusatnatrium  
Saccharose  
Citronsyremonohydrat (E330)  
Hypromellose (E464)  
Crospovidon (E1202)  
Magnesiumstearat (E572)  
Silicificeret mikrokrySTALLINSK cellulose (bestående af mikrokrySTALLINSK cellulose og kolloid vandfri silica)  
Ascorbinsyre (E300)

#### Filmovertræk:

Poly(vinylalkohol), delvist hydrolyseret (E1203)  
Titandioxid (E171)  
Talkum (E553b)  
Lecithin (afledt fra sojabønne (E322))  
Xanthangummi (E415)  
Jernoxid, rød (E172)  
Jernoxid, gul (E172)  
Sunset Yellow FCF (E110)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/aluminium blister

Pakningsstørrelser: 10, 30 og 90 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublin  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/866/001-002

EU/1/13/866/005

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 26. august 2013

Dato for seneste fornyelse: 16. maj 2018

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om Cholib findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cholib 145 mg/40 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En filmovertrukket tablet indeholder 145 mg fenofibrat og 40 mg simvastatin.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

En filmovertrukket tablet indeholder 194,7 mg lactose (som monohydrat), 145 mg saccharose og 0,8 mg lecithin (afledt fra sojabønne (E322)).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Oval, bikonveks, murstensrød, filmovertrukket tablet med skrånede kanter og 145/40 på den ene side. Tabletten måler i diameter ca. 19,3 × 9,3 mm og vejer 840 mg.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Cholib er indiceret som adjuverende behandling til diæt og motion hos voksne patienter med høj risiko for kardiovaskulær sygdom med blandet dyslipidæmi for at nedsætte indholdet af triglycerider og øge niveauerne af HDL-kolesterol, når LDL-kolesterolniveauerne kan kontrolleres tilstrækkeligt med den tilsvarende dosis simvastatin monoterapi.

### 4.2 Dosering og administration

Sekundære årsager til hyperlipidæmi, f.eks. ukontrolleret type 2-diabetes mellitus, hypothyroidisme, nefrotisk syndrom, dysproteinæmi, obstruktiv leversygdom, farmakologisk behandling (f.eks. orale østrogener) og alkoholisme, skal behandles tilstrækkeligt, inden behandling med Cholib overvejes, og patienterne skal sættes på en almindelig kolesterol- og triglyceridsænkende diæt, som skal fortsættes under behandlingen.

#### Dosering

Den anbefalede dosis er 1 tablet dagligt. Grapefrugtjuice skal undgås (se pkt. 4.5).

Respons på behandlingen bør monitoreres ved bestemmelse af serumlipidværdier (total kolesterol (TC), LDL-kolesterol og triglycerider (TG)).

#### *Ældre patienter (≥ 65 år)*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis. Den sædvanlige dosis anbefales, undtagen ved nedsat nyrefunktion med en estimeret glomerulær filtrationshastighed på < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, hvor Cholib er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

#### *Patienter med nyreinsufficiens*

Cholib er kontraindiceret til patienter med moderat til svær nyreinsufficiens, hvis estimerede glomerulære filtrationshastighed er < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (se pkt 4.3).

Cholib skal bruges med forsigtighed til patienter med let nyreinsufficiens, hvis estimerede glomerulære filtrationshastighed er 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (se pkt. 4.4).

#### *Patienter med leverinsufficiens*

Cholib er ikke undersøgt hos patienter med leverinsufficiens og er derfor kontraindiceret til denne population (se pkt. 4.3).

#### *Pædiatrisk population*

Cholib er kontraindiceret til børn og unge under 18 år (se pkt. 4.3).

#### Samtidig behandling

Hvis patienter indtager produkter, som indeholder elbasvir eller grazoprevir, samtidig med Cholib, må dosen af simvastatin ikke overstige 20 mg/dag. (Se pkt. 4.4 og 4.5).

#### Administration

Hver tablet skal synkes hel med et glas vand. Tabletterne må ikke knuses eller tygges. De kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer, jordnødder, soja eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se også punkt 4.4).
- Kendt fotoallergi eller fototoksisk reaktion under behandling med fibrater eller ketoprofen
- Aktiv leversygdom eller uforklarlige, vedvarende stigninger i serumtransaminaser
- Kendt galdeblæresygdom
- Kronisk eller akut pancreatitis med undtagelse af akut pancreatitis, der skyldes alvorlig hypertriglyceridæmi
- Moderat til svær nyreinsufficiens (estimeret glomerulær filtrationshastighed < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Samtidig administration af potente CYP 3A4-hæmmere (midler der øger AUC ca. 5 gange eller derover) (f.eks. itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv-proteasehæmmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, nefazodon og lægemidler, der indeholder cobicistat) (se pkt. 4.4 og 4.5)
- Samtidig administration af gemfibrozil, ciclosporin eller danazol (se pkt. 4.4 og 4.5)
- Samtidig administration af glecaprevir, pibrentasvir, elbasvir eller grazoprevir (se pkt. 4.5)
- Pædiatrisk population (under 18 år)
- Graviditet og amning (se pkt. 4.6)
- Tidligere myopati og/eller rhabdomyolyse med statiner og/eller fibrater eller bekræftet stigning i kreatininfosfokinase over 5 gange den øvre normalgrænse (ULN) under tidligere statinbehandling (se pkt. 4.4)
- Samtidig administration af amiodaron, verapamil, amlodipin eller diltiazem (se pkt. 4.5).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Muskler

Skeletmuskeltoksicitet, herunder sjældne tilfælde af rhabdomyolyse med eller uden nyresvigt, er rapporteret med administration af lipidsænkende stoffer såsom fibrater og statiner. Risikoen for myopati med statiner og fibrater vides at være relateret til dosis af hver komponent og til typen af fibrat.

#### *Nedsat funktion af transportproteiner*

Nedsat funktion af hepatiske OATP-transportproteiner kan øge den systemiske eksponering for simvastatin og risikoen for myopati og rhabdomyolyse. Nedsat funktion kan opstå som følge af inhibering fra interagerende lægemidler (f.eks. ciclosporin) eller hos patienter, som er bærere af genotypen SLCO1B1 c.521T>C.



Patienter med genallel SLCO1B1 (c.521T>C), der koder for et mindre aktivt OATP1B1-protein, har øget systemisk eksponering for simvastatin og øget risiko for myopati. Risikoen for myopati i forbindelse med højdosis (80 mg) simvastatin er generelt omkring 1 % uden genetisk test. Resultaterne af SEARCH-studiet viste, at homozygote bærere af C-alleler (også kaldet CC), der er blevet behandlet med 80 mg, har en risiko på 15 % for myopati inden for et år, mens risikoen for heterozygote bærere af C-alleler (CT) er 1,5 %. Den tilsvarende risiko er 0,3 % hos de patienter, der har den mest almindelige genotype (TT) (se pkt. 5.2).

#### *Immunmedieret nekrotiserende myopati (IMNM)*

Der har været sjældne rapporter om immunmedieret nekrotiserende myopati (IMNM), en autoimmun myopati, der er associeret med statinbrug. IMNM er karakteriseret ved: proksimal muskelsvaghed og forhøjet serum-kreatinkinase, som varer ved trods seponering af statin; positivt anti-HMG CoA-reduktase-antistof; muskelbiopsi, der viser nekrotiserende myopati, og forbedring med immunsuppressive midler. Yderligere neuromuskulære og serologiske test kan være nødvendigt. Behandling med immunsuppressive midler kan være påkrævet. Overvej risikoen for IMNM nøje inden indledning af et andet statin. Hvis behandling indledes med et andet statin, skal der monitoreres for tegn og symptomer på IMNM.

#### *Foranstaltninger til at nedsætte risikoen for myopati forårsaget af lægemiddelinteraktioner*

Risikoen for muskeltoksicitet kan være øget, hvis Cholib administreres sammen med et andet fibrat, statin, niacin, fusidinsyre eller andre specifikke, samtidigt administrerede stoffer (se pkt. 4.5 vedrørende specifikke interaktioner). Læger, der overvejer kombineret behandling med Cholib og lipidmodificerende doser ( $\geq 1$  g/dag) af niacin (nicotinsyre) eller lægemidler, der indeholder niacin, bør nøje opveje de potentielle fordele og risici og nøje monitorere patienterne for tegn og symptomer på muskelsmerter, -ømhed eller -svækkelse, især under behandlingens første måneder, samt når dosis af et af lægemidlerne øges.

Risikoen for myopati og rbdomyolyse er signifikant øget ved samtidig brug af simvastatin og potente (CYP) 3A4-hæmmere (se pkt. 4.3 og 4.5).

Simvastatin er et substrat for BCRP (Breast Cancer Resistant Protein)-effluxtransportøren. Samtidig administration af produkter, der er hæmmere af BCRP (f.eks. elbasvir og grazoprevir) kan føre til øgede plasmakoncentrationer af simvastatin og en øget risiko for myopati. Derfor bør man overveje en dosisjustering af simvastatin afhængigt af den ordinerede dosis. Samtidig administration af elbasvir og grazoprevir med simvastatin er ikke blevet undersøgt. Imidlertid bør dosen af simvastatin ikke overstige 20 mg dagligt hos patienter, som samtidigt tager lægemidler, der indeholder elbasvir eller grazoprevir (se pkt. 4.5).

Risikoen for myopati øges med høje niveauer af HMG CoA-reduktasehæmmende aktivitet i plasma (dvs. forhøjede niveauer af simvastatin og simvastatinsyr i plasma), som til dels kan skyldes brug af lægemidler, der påvirker metabolismen af simvastatin og/eller transportvejene (se pkt. 4.5).

Cholib må ikke administreres sammen med fusidinsyre. Der er rapporteret rbdomyolyse (inklusive nogle fatale tilfælde) hos patienter, der fik et statin i kombination med fusidinsyre (se pkt. 4.5). Statinbehandlingen bør afbrydes under hele behandlingsforløbet med fusidinsyre hos patienter, for hvem brug af fusidinsyre menes at være afgørende. Patienten bør tilrådes at søge læge øjeblikkeligt, hvis vedkommende får symptomer såsom muskelsvækkelse, -smerter eller -ømhed.

Statinbehandlingen kan påbegyndes igen syv dage efter den sidste dosis fusidinsyre. Under særlige omstændigheder, hvor det er nødvendigt med længerevarende, systemisk fusidinsyre f.eks. til behandling af alvorlige infektioner, bør samtidig administration af Cholib og fusidinsyre overvejes i hvert enkelt tilfælde og kun under nøje tilsyn af en læge.

### *Måling af kreatinkinase*

Kreatinkinase bør ikke måles efter anstrengende træning eller ved tilstedeværelse af andre plausible årsager til forhøjet kreatinkinase, da dette vanskeliggør tolkning af værdien. Hvis kreatininaseniveauerne er signifikant forhøjede ved baseline (> 5 gange den øvre normalgrænse), skal de måles igen 5-7 dage senere for at bekræfte resultaterne.

### *Inden behandlingen*

Alle patienter, der starter i behandling, eller hvis dosis simvastatin øges, bør informeres om risikoen for myopati og bedes om straks at rapportere eventuelle uforklarlige muskelsmerter, -ømhed eller -svækkelse.

Der bør udvises forsigtighed ved patienter med prædisponerende faktorer for rhabdomyolyse. For at kunne fastsætte en reference-baselineværdi skal kreatinkinase måles inden behandlingsstart i følgende situationer:

- Ældre  $\geq$  65 år
- Kvinder
- Nyreinsufficiens
- Ukontrolleret hypothyroidisme
- Hypoalbuminæmi
- Personlig anamnese eller familieanamnese med arvelige muskelsygdomme
- Tidligere anamnese med muskeltoksicitet med et statin eller fibrat
- Alkoholmisbrug

I sådanne situationer skal risikoen ved behandlingen tages i betragtning i forhold til den mulige fordel, og klinisk kontrol anbefales.

For at kunne fastsætte en reference-baselineværdi skal kreatinfosfokinase måles, og klinisk monitorering anbefales.

Hvis en patient tidligere har haft en muskelsygdom pga. et fibrat eller statin, skal behandling med et andet lægemiddel i denne klasse indledes med forsigtighed. Hvis kreatininaseniveauerne er signifikant forhøjede ved baseline (> 5 gange den øvre normalgrænse), må behandlingen ikke indledes.

Hvis der er mistanke om myopati af nogen anden årsag, skal behandlingen seponeres.

Behandling med Cholib skal midlertidigt stoppes i et par dage inden større elektiv operation, og når der opstår en større medicinsk eller kirurgisk tilstand.

### Leversygdomme

Der er rapporteret stigninger i transaminaseniveauerne hos visse patienter i behandling med simvastatin eller fenofibrat. I de fleste af tilfældene var disse stigninger forbigående, mindre og asymptomatiske uden behov for seponering af behandlingen.

Transaminaseniveauerne skal måles, inden behandlingen påbegyndes, hver 3. måned i løbet af de første 12 måneders behandling og derefter periodisk. Der skal udvises opmærksomhed ved patienter, der udvikler stigning i transaminaseniveauerne, og behandlingen bør seponeres, hvis aspartataminotransferase (ASAT), også kaldet serum glutamin oxalsyre transaminase (SGOT), og alaninaminotransferase (ALAT), også kaldet serum glutamin pyruvat transaminase (SGPT), stiger til mere end 3 gange den øvre normalgrænse.

Hvis der opstår symptomer, der tyder på hepatitis (f.eks. gulsot, pruritus), og diagnosen bekræftes med laboratorieprøver, skal behandling med Cholib seponeres.

Cholib bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der indtager betragtelige mængder alkohol.

### Pancreatitis

Der er rapporteret pancreatitis hos patienter, der tager fenofibrat (se pkt. 4.3 og 4.8). Denne forekomst kan være forårsaget af manglende effekt hos patienter med alvorlig hypertriglyceridæmi, en induceret stigning i pancreasenzymet eller et sekundært fænomen medieret gennem sten i galdevejene eller dannelse af affaldsstoffer med obstruktion af den fælles galdegang.

### Nyrefunktion

Cholib er kontraindiceret ved moderat til svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

Cholib skal bruges med forsigtighed til patienter med let nyreinsufficiens, hvis estimerede glomerulære filtrationshastighed er 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (se pkt. 4.2).

Der er rapporteret reversible stigninger i serumkreatinin hos patienter, der får fenofibratmonoterapi eller ved samtidig administration af statiner. Stigninger i serumkreatinin var generelt stabile over tid uden evidens for fortsatte stigninger i serumkreatinin ved langvarig behandling og havde tendens til at returnere til baseline efter seponering af behandlingen.

Under kliniske forsøg havde 10 % af patienterne en stigning i kreatinin fra baseline over 30 µmol/l ved samtidig administration af fenofibrat og simvastatin kontra 4,4 % med statinmonoterapi. 0,3 % af patienterne, der fik kombinationsbehandling, havde en klinisk relevant stigning i kreatinin til værdier > 200 µmol/l.

Behandlingen bør afbrydes, hvis creatininniveauet er 50 % over den øvre normalgrænse. Det anbefales, at kreatinin måles i løbet af de første 3 måneder efter behandlingsstart og regelmæssigt efterfølgende.

### Interstitiel lungesygdom

Der er indberettet tilfælde af interstitiel lungesygdom med visse statiner og med fenofibrat, især ved langvarig behandling (se pkt. 4.8). Dette kan vise sig ved dyspnø, tør hoste og forringelse af det generelle helbred (træthed, vægttab og feber). Hvis der er mistanke om, at en patient har udviklet interstitiel lungesygdom, skal behandlingen med Cholib seponeres.

### Diabetes mellitus

Der er en vis evidens for, at statiner som klasse øger blodglukoseniveauet og hos nogle patienter, som har høj risiko for fremtidig diabetes, kan producere et niveau af hyperglykæmi, hvor det er passende med formel diabetesbehandling. Risikoen opvejes imidlertid af den reducerede risiko for vaskulær sygdom med statiner, og derfor bør det ikke være en årsag til at stoppe statinbehandling. Risikopatienter (fastende glukose 5,6 til 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, øgede triglycerider, hypertension) skal kontrolleres både klinisk og biokemisk i henhold til nationale retningslinjer.

### Venøse tromboemboliske hændelser

I FIELD-studiet blev der rapporteret en statistisk signifikant stigning i forekomsten af lungeemboli (0,7 % i placebogruppen kontra 1,1 % i fenofibratgruppen, p=0,022) og en statistisk ikke-signifikant stigning i dyb venetrombose (placebo 1,0 %, 48/4900 patienter) kontra fenofibrat (1,4 %, 67/4895, p=0,074). Den øgede risiko for venøse trombotiske hændelser kan være relateret til stigningen i homocysteinniveauet, en risikofaktor for trombose, og andre uidentificerede faktorer. Den kliniske signifikans heraf er uklar. Derfor bør der udvises forsigtighed hos patienter med lungeemboli i anamnesen.

### Myasthenia gravis

Der er indberettet enkelte tilfælde, hvor statiner inducerer de novo eller forværrer allerede eksisterende myasthenia gravis eller okulær myasteni (se pkt. 4.8). Cholib bør seponeres i tilfælde af forværring af symptomer. Der er indberettet recidiver, når det samme eller et andet statin blev administreret (igen).

### Hjælpstoffer

Da dette lægemiddel indeholder lactose, bør patienter med sjældne arvelige sygdomme såsom galactoseintolerans, Lapps lactasemangel eller glucose-galactose-malabsorption ikke tage dette lægemiddel.

Da dette lægemiddel indeholder saccharose, bør patienter med sjældne arvelige problemer med fructose såsom fructoseintolerans, glucose-galactose-malabsorption eller sucrase-isomaltase insufficiens ikke tage dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med Cholib.

##### Interaktioner, der er relevante for monoterapi

###### *CYP 3A4-hæmmere*

Simvastatin er et substrat af cytokrom P450 3A4.

Flere mekanismer kan bidrage til potentielle interaktioner med HMG Co-A-reduktasehæmmere. Lægemidler og naturlægemidler, som hæmmer visse enzymer (f.eks. CYP3A4) og/eller transportveje (f.eks. OATP1B), kan øge plasmakoncentrationerne af simvastatin og simvastatinsyre og kan føre til en øget risiko for myopati/rabdomyolyse.

Potente cytokrom P450 3A4-hæmmere øger risikoen for myopati og rhabdomyolyse ved at øge koncentrationen af HMG-CoA-reduktases hæmmende aktivitet i plasma under simvastatinbehandling. Sådanne hæmmere inkluderer itraconazol, ketoconazol, posaconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, hiv-proteasehæmmere (f.eks. nelfinavir), cobicistat og nefazodon.

Kombination med itraconazol, ketoconazol, posaconazol, hiv-proteasehæmmere (f.eks. nelfinavir), cobicistat, erythromycin, clarithromycin, telithromycin og nefazodon er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Hvis behandling med itraconazol, ketoconazol, posaconazol, erythromycin, clarithromycin eller telithromycin ikke kan undgås, skal behandling med Cholib afbrydes under behandlingsforløbet. Der skal udvises forsigtighed ved kombination af Cholib med visse andre mindre potente CYP 3A4-hæmmere: fluconazol, verapamil eller diltiazem (se pkt. 4.3 og 4.4).

Se ordinationsoplysningerne for alle samtidigt anvendte lægemidler for at få yderligere oplysninger om deres potentielle interaktioner med simvastatin og/eller muligheden for enzym- eller transportændringer samt mulige justeringer af dosering og regimer.

###### *Danazol*

Risikoen for myopati og rhabdomyolyse øges ved samtidig administration af danazol og simvastatin. Simvastatindosis bør ikke overstige 10 mg dagligt til patienter, der tager danazol. Derfor er samtidig administration af Cholib med danazol kontraindiceret (se pkt. 4.3).

###### *Ciclosporin*

Risikoen for myopati/rhabdomyolyse øges ved samtidig administration af ciclosporin og simvastatin. Selvom virkningsmekanismen ikke er helt klarlagt, er det påvist, at ciclosporin øger eksponeringen i plasma (AUC) for simvastatinsyre, antageligt delvist på grund af hæmning af CYP 3A4 og OATP1B1-transporter. Eftersom simvastatindosis ikke bør overstige 10 mg dagligt til patienter, der tager ciclosporin, er samtidig administration af Cholib og ciclosporin kontraindiceret (se pkt. 4.3).

###### *Amiodaron, amlodipin, diltiazem og verapamil*

Risikoen for myopati og rhabdomyolyse øges ved samtidig brug af amiodaron, amlodipin, diltiazem eller verapamil med simvastatin 40 mg pr. dag.

I et klinisk forsøg blev der rapporteret myopati hos 6 % af de patienter, der fik simvastatin 80 mg og amiodaron, kontra 0,4 % af patienterne på simvastatin 80 mg alene.

Samtidig administration af amlodipin og simvastatin forårsagede en 1,6 gange stigning i eksponeringen for simvastatinsyre.

Samtidig administration af diltiazem og simvastatin forårsagede en 2,7 gange stigning i eksponeringen for simvastatinsyre, antageligt på grund af hæmning af CYP 3A4.

Samtidig administration af verapamil og simvastatin resulterede i en 2,3 gange stigning i eksponeringen for simvastatinsyre i plasma, antageligt delvist på grund af hæmning af CYP 3A4.

Derfor bør Cholib-dosis ikke overstige 145 mg/20 mg dagligt til patienter, der tager amiodaron, amlodipin, diltiazem eller verapamil.

#### *Hæmmere af BCRP (Breast Cancer Resistant Protein)*

Samtidig administration af lægemidler, der er hæmmere af BCRP, herunder produkter, som indeholder elbasvir eller grazoprevir, kan føre til øgede plasmakoncentrationer af simvastatin og en øget risiko for myopati (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Andre statiner og fibrater*

Gemfibrozil øger simvastatinsyres AUC 1,9 gange, muligvis på grund af hæmning af glucuronideringsforløbet. Risikoen for myopati og rhabdomyolyse øges signifikant ved samtidig administration af gemfibrozil og simvastatin. Risikoen for rhabdomyolyse er også øget hos patienter, der samtidig får andre fibrater eller statiner. Derfor er samtidig administration af Cholib og gemfibrozil, andre fibrater eller statiner kontraindiceret (se pkt. 4.3).

#### *Niacin (nikotinsyre)*

Tilfælde af myopati/rhabdomyolyse har været associeret med samtidig administration af statiner og niacin (nikotinsyre) ved lipidmodificerende doser ( $\geq 1$  g/dag), da det er kendt, at niacin og statiner kan forårsage myopati, når de gives alene.

Læger, der overvejer kombineret behandling med Cholib og lipidmodificerende doser ( $\geq 1$  g/dag) af niacin (nikotinsyre) eller lægemidler, der indeholder niacin, bør nøje opveje de potentielle fordele og risici og nøje monitorere patienterne for tegn og symptomer på muskelsmerter, -ømhed eller -svækkelse, især under behandlingens første måneder, samt når dosis af et af lægemidlerne øges.

#### *Fusidinsyre*

Risikoen for myopati, inklusive rhabdomyolyse, kan blive forøget ved samtidig administration af fusidinsyre med statiner. Samtidig administration af denne kombination kan forårsage øgede plasmakoncentrationer af begge stoffer. Mekanismen i denne interaktion (uanset om den er farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller begge dele) kendes stadig ikke. Der er rapporteret rhabdomyolyse (inklusive nogle fatale tilfælde) hos patienter, der fik denne kombination.

Hvis behandling med fusidinsyre er nødvendig, bør behandling med Cholib afbrydes under hele behandlingsforløbet med fusidinsyre. (Se også pkt. 4.4).

#### *Grapefrugtjuice*

Grapefrugtjuice hæmmer CYP 3A4. Samtidigt indtag af store mængder (over 1 liter dagligt) grapefrugtjuice og simvastatin resulterede i en 7 gange stor øgning for eksponeringen af simvastatinsyre i plasma. Indtag af 240 ml grapefrugtjuice om morgenen og simvastatin om aftenen resulterede også i en 1,9 gange stor øgning for eksponeringen af simvastatinsyre i plasma. Indtag af grapefrugtjuice under behandling med Cholib skal derfor undgås.

#### *Colchicin*

Der har været rapporter om myopati og rhabdomyolyse ved samtidig administration af colchicin og simvastatin hos patienter med nyreinsufficiens. Derfor tilrådes omhyggelig klinisk monitorering af patienter, der tager colchicin og Cholib.

#### *K-vitaminantagonister*

Fenofibrat og simvastatin forstærker virkningen af K-vitaminantagonister og kan øge risikoen for blødning. Det anbefales, at dosen af disse orale antikoagulanter reduceres med ca. en tredjedel ved behandlingens start og derefter gradvist justeres efter behov ifølge monitorering af INR (International Normalised Ratio). INR skal bestemmes inden start på Cholib og tilstrækkeligt hyppigt i løbet af behandlingens første periode til at sikre, at der ikke forekommer nogen signifikant ændring af INR. Når der er dokumenteret en stabil INR, kan den måles med de intervaller, der sædvanligvis anbefales for patienter på disse orale antikoagulanter. Hvis dosis af Cholib ændres eller seponeres, skal samme fremgangsmåde gentages. Behandling med Cholib har ikke været associeret med blødning hos patienter, der ikke tager antikoagulanter.

#### *Glitazoner*

Der er rapporteret nogle tilfælde af reversibel paradoksial reduktion af HDL-kolesterol under samtidig administration af fenofibrat og glitazoner. Derfor anbefales det at monitorere HDL-kolesterol, hvis Cholib administreres samtidig med et glitazon, og at stoppe en af behandlingerne, hvis HDL-kolesterol bliver for lavt.

#### *Rifampicin*

Eftersom rifampicin er en potent CYP 3A4-inducer, der interfererer med omsætningen af simvastatin, kan patienter i langvarig behandling med rifampicin (f.eks. behandling af tuberkulose) opleve tab af effekt af simvastatin. Hos normale frivillige faldt eksponeringen for simvastatinsyre i plasma med 93 % ved samtidig administration af rifampicin.

#### Virksomheder på andre lægemidlers farmakokinetik

Fenofibrat og simvastatin er ikke CYP 3A4-hæmmere eller -inducere. Derfor forventes Cholib ikke at påvirke plasmakoncentrationerne af stoffer, der metaboliseres via CYP 3A4.

Fenofibrat og simvastatin er ikke hæmmere af CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 1A2. Fenofibrat er en let til moderat CYP 2C9-hæmmer og en svag CYP 2C19- og CYP 2A6-hæmmer.

Patienter, der får samtidig behandling med Cholib og lægemidler, der metaboliseres af CYP 2C19, CYP 2A6 eller især CYP 2C9, med et smalt terapeutisk indeks, bør monitoreres nøje, og dosisjustering af disse lægemidler anbefales om nødvendigt.

#### Interaktion mellem simvastatin og fenofibrat

Virksomheder af gentagen administration af fenofibrat på farmakokinetikken af enkeltdoser eller gentagne doser simvastatin er undersøgt i to små studier (n=12) efterfulgt af et større (n=85) hos raske personer.

I et studie blev AUC for simvastatinsyre (SVA), en vigtig, aktiv metabolit af simvastatin, reduceret med 42 % (90 % CI 24 %-56 %), når en enkeltdosis på 40 mg simvastatin blev kombineret med gentagne doser af fenofibrat 160 mg. I det andet studie [Bergman et al, 2004] medførte gentagen, samtidig administration af både simvastatin 80 mg og fenofibrat 160 mg nedsat AUC for SVA på 36 % (90 % CI 30%-42 %). I det større studie sås en reduktion på 21 % (90 % CI 14%-27 %) i AUC for SVA efter gentagen, samtidig administration af simvastatin 40 mg og fenofibrat 145 mg om aftenen. Dette var ikke signifikant anderledes end reduktionen på 29 % (90 % CI 22%-35 %) i AUC for SVA, der blev observeret, når samtidig administration skete med 12 timers mellemrum: Simvastatin 40 mg om aftenen og fenofibrat 145 mg om morgenen.

Det blev ikke undersøgt, om fenofibrat har en effekt på simvastatins andre aktive metabolitter.

Den præcise interaktionsmekanisme kendes ikke. I de foreliggende, kliniske data blev effekten på LDL-kolesterol ikke anset for at være signifikant anderledes end simvastatin monoterapi, når LDL-kolesterol kontrolleres på tidspunktet for behandlingsstart.

Gentagen administration af simvastatin 40 eller 80 mg, den højeste, registrerede dosis, påvirkede ikke plasmaniveauerne af fenofibrinsyre ved steady state.

Anbefalinger for ordinering af interagerende stoffer er opsummeret i tabellen nedenfor (se også pkt. 4.2 og 4.3).

Interagerende stoffer	Anbefalinger for ordinering
Potente CYP 3A4-hæmmere: Itraconazol Ketoconazol Fluconazol Posaconazol Erythromycin Clarithromycin Telithromycin Hiv-proteasehæmmere (f.eks. nelfinavir) Nefazodon Cobicistat	Kontraindiceret ved behandling med Cholib
Danazol Ciclosporin	Kontraindiceret ved behandling med Cholib
Gemfibrozil, andre statiner og fibrater	Kontraindiceret ved behandling med Cholib
Amiodaron Verapamil Diltiazem Amlodipin	Kontraindiceret med Cholib 145 mg/40 mg
Elbasvir Grazoprevir	Kontraindiceret med Cholib 145 mg/40 mg
Glecaprevir Pibrentasvir	Kontraindiceret med Cholib
Niacin (nikotinsyre) $\geq 1$ g/dag	Undgå kombination med Cholib, medmindre den kliniske fordel opvejer risikoen Monitorér patienter for eventuelle tegn og symptomer på muskelsmerter, -ømhed eller -svækkelse
Fusidinsyre	Patienterne skal monitoreres nøje. Det kan overvejes at afbryde behandlingen med Cholib midlertidigt
Grapefrugtjuice	Undgå indtag under behandling med Cholib
K-vitaminantagonister	Juster dosis af disse orale antikoagulanter ifølge måling af INR
Glitazoner	Monitorér HDL-kolesterol, og stop en af behandlingerne (glitazon eller Cholib), hvis HDL-kolesterol er for lavt

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

##### Graviditet

###### *Cholib*

Eftersom simvastatin er kontraindiceret under graviditeten (se nedenfor), er Cholib kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3).

###### *Fenofibrat*

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af fenofibrat til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist embryotoksiske virkninger ved doser i intervallet for maternel toksicitet (se pkt. 5.3). Den

potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Derfor må fenofibrat kun anvendes under graviditeten efter en grundig risk/benefit-vurdering.

#### Simvastatin

Simvastatin er kontraindiceret under graviditeten. Sikkerheden hos gravide kvinder er ikke fastlagt. Behandling af moderen med simvastatin kan reducere fosterniveauerne af mevalonat, som er en prækursor for kolesterolbiosyntese. Af disse årsager må simvastatin ikke anvendes til gravide kvinder, kvinder, der forsøger at blive gravide eller har mistanke om, at de er gravide. Behandling med simvastatin skal afbrydes under graviditeten, eller indtil det er fastslået, at kvinden ikke er gravid.

#### Amning

Det er ukendt, om fenofibrat, simvastatin og/eller deres metabolitter udskilles i human mælk. Derfor er Cholib kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

#### Fertilitet

Der er observeret reversible virkninger på fertiliteten hos dyr (se pkt. 5.3).  
Der foreligger ingen kliniske data om fertiliteten fra anvendelse af Cholib.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Fenofibrat påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Der er rapporteret sjældne tilfælde af svimmelhed efter markedsføring af simvastatin. Denne bivirkning bør tages i betragtning, når man fører motorkøretøj eller betjener maskiner under behandling med Cholib.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger under behandling med Cholib er forhøjet kreatinin i blodet, øvre luftvejsinfektion, forhøjet trombocytal, gastroenteritis og forhøjet alaninaminotransferase.

#### Skema over bivirkninger

I fire dobbeltblindede kliniske forsøg over 24 uger fik 1.237 patienter samtidig behandling med fenofibrat og simvastatin. I en pooled analyse af disse fire forsøg var frekvensen af seponering pga. behandlingsopståede bivirkninger 5,0 % (51 forsøgspersoner ud af 1.012) efter 12 ugers behandling med fenofibrat og simvastatin 145 mg/20 mg dagligt og 1,8 % (4 forsøgspersoner ud af 225) efter 12 ugers behandling med fenofibrat og simvastatin 145 mg/40 mg dagligt.

Behandlingsopståede bivirkninger, der blev rapporteret hos patienter i samtidig behandling med fenofibrat og simvastatin, er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed.

Bivirkningerne af Cholib ligner de bivirkninger, man ved, der er ved de to aktive stoffer: fenofibrat og simvastatin.

Hyppigheden af bivirkningerne er opstillet efter følgende kategorier: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjældnen ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjældnen ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkninger, der ses ved samtidig administration af fenofibrat og simvastatin (Cholib)



Systemorganklasse	Bivirkninger	Hypighed
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	Øvre luftvejsinfektion, gastroenteritis	Almindelig
<b>Blod og lymfesystem</b>	Forhøjet trombocytal	Almindelig
<b>Lever og galdeveje</b>	Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT)	Almindelig
<b>Hud og subkutane væv</b>	Dermatitis og eksem	Ikke almindelig
<b>Undersøgelser</b>	Forhøjet kreatinin i blodet (se pkt. 4.3 og 4.4)	Meget almindelig

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Forhøjet kreatinin i blodet: 10 % af patienterne havde en stigning i kreatinin fra baseline over 30 µmol/l ved samtidig administration af fenofibrat og simvastatin kontra 4,4 % med statinmonoterapi. 0,3 % af patienterne, der fik kombinationsbehandling, havde en klinisk relevant stigning i kreatinin til værdier  $\geq 200$  µmol/l.

#### Yderligere information om de enkelte aktive stoffer i fastdosiskombination

Nedenfor er anført yderligere bivirkninger, der er associeret med brug af lægemidler indeholdende simvastatin eller fenofibrat som observeret i kliniske forsøg og efter markedsføring og potentielt kan forekomme med Cholib. Hypighedskategorierne er baseret på tilgængelig information fra produktresuméer for simvastatin og fenofibrat i EU.

Systemorganklasse	Bivirkninger (fenofibrat)	Bivirkninger (simvastatin)	Hypighed
<b>Blod og lymfesystem</b>	Reduceret hæmoglobin Nedsat antal hvide blodlegemer		Sjælden
		Anæmi	Sjælden
<b>Immunsystemet</b>	Overfølsomhed		Sjælden
		Anafylaksi	Meget sjælden
<b>Metabolisme og ernæring</b>		Diabetes Mellitus****	Ikke kendt
<b>Psykiske forstyrrelser</b>		Insomni	Meget sjælden
		Søvnforstyrrelser, herunder mareridt, depression	Ikke kendt
<b>Nervesystemet</b>	Hovedpine		Ikke almindelig
		Paræstesi, svimmelhed, perifer neuropati	Sjælden
		Nedsat hukommelse/ Hukommelsestab	Sjælden
		Myasthenia gravis	Ikke kendt
<b>Øjenlidelser</b>		Sløret syn, nedsat syn	Sjælden
		Okulær myasteni	Ikke kendt
<b>Vaskulære sygdomme</b>	Tromboemboli (lungeemboli, dyb venetrombose)*		Ikke almindelig
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>		Interstitiel lungesygdom	Ikke kendt
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	Gastrointestinale tegn og symptomer (mavesmerter, kvalme, opkastning, diarré, flatulens)		Almindelig
	Pancreatitis*		Ikke almindelig

Systemorganklasse	Bivirkninger (fenofibrat)	Bivirkninger (simvastatin)	Hypighed
		Obstipation, dyspepsi	Sjælden
<b>Lever og galdeveje</b>	Forhøjede transaminaser		Almindelig
	Galdesten		Ikke almindelig
	Komplikationer ved galdesten (f.eks. galdeblærebetændelse, galdegangsbetændelse, galdestenskolik osv.)		Ikke kendt
		Stigning i gamma-glutamyltransferase	Sjælden
		Hepatitis/gulsot Leversvigt	Meget sjælden
<b>Hud og subkutane væv</b>	Alvorlige, kutane reaktioner (f.eks. erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse osv.)		Ikke kendt
	Overfølsomhed i huden (f.eks. udslæt, pruritus, urticaria)		Ikke almindelig
	Alopeci		Sjælden
	Lysfølsomhedsreaktioner		Sjælden
		Overfølsomhedssyndrom ***	Sjælden
		Likenoid lægemiddeleruptioner	Meget sjælden
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	Muskellidelser (f.eks. myalgi, muskelbetændelse, -spasmer og -svækkelse)		Ikke almindelig
	Rabdomyolyse med eller uden nyresvigt (se pkt. 4.4).		Sjælden
		Myopati** Immunmedieret nekrotiserende myopati (se pkt. 4.4) Tendinopati	Sjælden  Ikke kendt
		Muskelruptur	Meget sjælden
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	Seksuel dysfunktion		Ikke almindelig
		Erekttil dysfunktion	Ikke kendt
		Gynækomasti	Meget sjælden
<b>General disorders and administration site conditions</b>		Asteni	Sjælden
<b>Investigations</b>	Forhøjet homocysteinniveau i blodet (se pkt. 4.4)*****		Meget almindelig
	Forhøjet urinstof i blodet		Sjælden

Systemorganklasse	Bivirkninger (fenofibrat)	Bivirkninger (simvastatin)	Hypighed
		Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet	Sjælden
		Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet	Sjælden
		Forhøjet glykosyleret hæmoglobin	Ikke kendt
		Forhøjet blodglucose	Ikke kendt

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Pancreatitis*

\* I FIELD-studiet, et randomiseret, placebokontrolleret forsøg, der blev udført med 9.795 patienter med type 2-diabetes mellitus, sås der en statistisk signifikant stigning i pancreatitistilfælde hos patienter, der fik fenofibrat, kontra patienter, der fik placebo (0,8 % kontra 0,5 %, p=0,031).

#### *Tromboembolisme*

\* FIELD-studiet blev der rapporteret en statistisk signifikant stigning i forekomsten af lungeemboli (0,7 % [32/4.900 patienter] i placebogruppen kontra 1,1 % [53/4.895 patienter] i fenofibratgruppen, p=0,022) og en statistisk ikke-signifikant stigning i dyb venetrombose (placebo: 1,0 % [48/4.900 patienter] kontra fenofibrat 1,4 % [67/4.895 patienter], p=0,074).

#### *Myopati*

\*\* I et klinisk forsøg forekom myopati ofte hos patienter, der blev behandlet med simvastatin 80 mg/dag sammenlignet med patienter, der blev behandlet med 20 mg/dag (hhv. 1,0 % kontra 0,02 %).

#### *Overfølsomhedssyndrom*

\*\*\* Der er i sjældne tilfælde rapporteret tydeligt overfølsomhedssyndrom, som har omfattet nogle af følgende problemer: angioødem, lupuslignende syndrom, polymyalgia rheumatica, dermatomyositis, vaskulitis, thrombocytopeni, eosinofili, øget sænkingsreaktion (ESR), arthritis og artralgi, urticaria, lysfølsomhed, feber, rødme, dyspnø og utilpashed.

#### *Diabetes mellitus*

\*\*\*\* Diabetes mellitus: Risikopatienter (fastende glukose 5,6 til 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, øgede triglycerider, hypertension) skal monitoreres både klinisk og biokemisk i henhold til nationale retningslinjer.

#### *Forhøjet homocysteinniveau i blodet*

\*\*\*\*\* I FIELD-studiet var den gennemsnitlige stigning i homocysteinniveauet hos patienter, der fik fenofibrat, 6,5 µmol/l, og var reversibel efter seponering af fenofibrat.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

#### *Cholib*

Der kendes ingen specifik antidot. Hvis der er mistanke om overdosering, skal der gives symptomatisk behandling og passende støttende tiltag efter behov.

#### *Fenofibrat*

Der er kun modtaget rapporter om marginale tilfælde af overdosering. I de fleste tilfælde blev der ikke rapporteret nogen symptomer på overdosering. Fenofibrat kan ikke elimineres ved hæmodialyse.

### *Simvastatin*

Der er rapporteret få tilfælde af overdosering med simvastatin. Den maksimale dosis, der blev taget, var 3,6 g. Alle patienter kom sig uden følgevirkninger. Der er ingen specifik behandling i tilfælde af overdosering. Skulle det forekomme, skal der gives symptomatisk og støttende behandling.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lipidmodificerende stoffer, HMG-CoA reductase-inhibitorer i kombination med andre lipid-modificerende midler, ATC-kode: C10BA04

#### Virkningsmekanisme

##### *Fenofibrat*

Fenofibrat er et fibrinsyrederivat, hvis lipidmodificerende virkninger, der er rapporteret hos mennesker, medieres via aktivering af peroxisom proliferator-aktiveret receptor af alfa-typen (PPAR $\alpha$ ).

Gennem aktivering af PPAR $\alpha$  aktiverer fenofibrat produktion af lipoproteinlipase og reducerer produktion af apoprotein CIII. Aktivering af PPAR $\alpha$  inducerer også en forøget syntese af apoproteiner AI og AII.

##### *Simvastatin*

Simvastatin, som er et inaktivt lacton, hydrolyseres i leveren til den tilsvarende aktive beta-hydroxysyre-form, som har en potent aktivitet i hæmning af HMG-CoA-reduktase (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-reduktase). Dette enzym katalyserer konvertering af HMG-CoA til mevalonat, et tidligt og hastighedsbegrænsende trin i kolesterolbiosyntesen.

##### *Cholib:*

Cholib indeholder fenofibrat og simvastatin, som har forskellige virkningsmekanismer som beskrevet ovenfor.

#### Farmakodynamisk virkning

##### *Fenofibrat*

Studier med fenofibrat på lipoproteinfraktioner viser nedsatte niveauer af LDL- og VLDL-kolesterol. HDL-kolesterolniveauerne stiger ofte. LDL- og VLD- triglycerider nedsættes. Den samlede virkning er et fald i forholdet mellem low density/very low density lipoproteiner og high density lipoproteiner.

Fenofibrat har også en urikosurisk effekt, der medfører en reduktion af urinsyreniveauerne med ca. 25 %.

##### *Simvastatin*

Det er påvist, at simvastatin reducerer både normale og forhøjede koncentrationer af LDL-kolesterol. LDL dannes af very low density protein (VLDL) og kataboliseres primært af LDL-receptorer med høj affinitet. Mekanismen bag simvastatins LDL-sænkende virkning kan involvere både reduktion af VLDL-kolesterolkoncentrationen og induktion af LDL-receptoren, hvilket fører til reduceret produktion og øget katabolisme af LDL-kolesterol. Apolipoprotein B falder også væsentligt under behandling med simvastatin. Derudover øger simvastatin moderat HDL-kolesterol og reducerer plasma-TG. Som resultat af disse ændringer reduceres forholdene mellem total kolesterol og HDL-kolesterol samt mellem LDL- og HDL-kolesterol.

##### *Cholib*

Simvastatins og fenofibrats respektive virkninger er komplementære.

## Klinisk virkning og sikkerhed

### *Cholib*

Der blev udført fire pivotalstudier i det kliniske program. I alt 7.583 forsøgspersoner med blandet dyslipidæmi indgik i en indkøringsperiode på 6 uger med statin. Ud af disse blev 2.474 forsøgspersoner randomiseret til 24 ugers behandling. 1.237 forsøgspersoner fik samtidig behandling med fenofibrat og simvastatin, og 1.230 fik monoterapi med statin, alle administreret om aftenen.

Anvendt statindosis og -type:

Studie	6 ugers indkøring med statin	Uge 0 til uge 12		Uge 12 til uge 24	
		Monoterapi med statin	Kombinationsbehandling med fenofibrat/simvastatin	Monoterapi med statin	Kombinationsbehandling med fenofibrat/simvastatin
<b>0501</b>	simvastatin 20 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 20 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg
<b>0502</b>	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg
<b>0503</b>	atorvastatin 10 mg	atorvastatin 10 mg	simvastatin 20 mg	atorvastatin 20 mg	simvastatin 40 mg
<b>0504</b>	pravastatin 40 mg	pravastatin 40 mg	simvastatin 20 mg	pravastatin 40 mg	simvastatin 40 mg

### *Cholib 145/40*

Studie 0502 evaluerede en fastdosiskombination af fenofibrat og simvastatin og statin til sammenligning gennem den 24 uger lange dobbeltblindede periode. Det primære effektkriterium var superioritet af kombinationen fenofibrat 145 mg og simvastatin 40 mg kontra simvastatin 40 mg i forhold til TG, nedsat LDL-kolesterol og øget HDL-kolesterol efter 12 uger.

Efter 12 uger og 24 uger viste kombinationen af fenofibrat 145 mg og simvastatin 40 mg (F145/S40) superioritet over simvastatin 40 mg (S40) i forhold til reduktion af TG og øget HDL-kolesterol.

Kombinationen F145/S40 viste kun superioritet over S40 for nedsat LDL-kolesterol efter 24 uger. Fra en ikke-signifikant yderligere reduktion på 1,2 % af LDL-kolesterol efter 12 uger, til en statistisk signifikant reduktion på 7,2 % efter 24 uger.

<b>Procentvis ændring fra baseline til uge 12 og uge 24 for TG, LDL-kolesterol og HDL-kolesterol</b>				
<b>Fuld analyse af deltagerprøve</b>				
<b>Lipid parameter (mmol/l)</b>	<b>Feno 145+Simva 40 (N=221)</b>	<b>Simva 40 (N=219)</b>	<b>Sammenligning af behandlinger*</b>	<b>P-værdi</b>
<b>Efter 12 uger</b>	<b>% ændring i middelværdi (SD)</b>			
<b>TG</b>	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
<b>LDL-kolesterol</b>	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
<b>HDL-kolesterol</b>	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
<b>Efter 24 uger</b>	<b>% ændring i middelværdi (SD)</b>			
<b>TG</b>	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
<b>LDL-kolesterol</b>	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
<b>HDL-kolesterol</b>	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

\* Sammenligning af behandling består af forskellen mellem LS-middelværdien for Feno 145 + Simva 40 og Simva 40 samt det tilknyttede 95 % CI.

Resultaterne af de biologiske parametre af interesse efter 24 uger er anført i nedenstående skema. F145/S40 påviste statistisk signifikant superioritet for alle parametre undtagen for stigning af Apo A1.

<b>ANCOVA (kovariansanalyse) af procentvis ændring i TC, non-HDL-kolesterol, Apo AI, Apo B, Apo B/Apo AI og fibrinogen fra baseline til uge 24 – Fuld analyse af deltagerprøve</b>					
<b>Parameter</b>	<b>Behandlingsgruppe</b>	<b>N</b>	<b>Middelværdier (SD)</b>	<b>Sammenligning af behandlinger*</b>	<b>P-værdi</b>
<b>Total kolesterol (mmol/l)</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-4,95 (18,59) 1,69 (20,45)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
<b>Non-HDL-kolesterol (mmol/l)</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-7,62 (23,94) 2,52 (26,42)	-10,33 (-14,94; -5,72)	<0,001
<b>Apo AI (g/l)</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	5,79 (15,96) 4,02 (13,37)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084
<b>Apo B (g/l)</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-2,95 (21,88) 6,04 (26,29)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
<b>Apo B/Apo AI</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
<b>Fibrinogen* (g/l)</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

\* Sammenligning af behandling består af forskellen mellem LS-middelværdien for Feno 145 + Simva 40 og Simva 40 samt det tilknyttede 95 % CI. LS (mindste kvadraters metode) SD (standardafvigelse)

### Cholib 145/20

Studie 0501 evaluerede 2 forskellige dosiskombinationer af fenofibrat og simvastatin sammenlignet med simvastatin 40 mg over en dobbeltblindet periode på 24 uger. Det primære effektkriterium var superioritet af kombinationen fenofibrat 145 mg og simvastatin 20 mg kontra simvastatin 40 mg i forhold til nedsat TG og øget HDL-kolesterol samt non-inferioritet af nedsat LDL-kolesterol efter 12 uger.

Procentvis ændring fra baseline til uge 12				
Fuld analyse af deltagerprøve				
Parameter	Feno 145+Simva 20 (N=493) Middel (SD)	Simva 40 (N=505) Middel (SD)	Sammenligning af behandlinger*	P-værdi
TG (mmol/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
LDL-kolesterol (mmol/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	NA
HDL-kolesterol (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
Total kolesterol (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Non-HDL-kolesterol (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

\*Sammenligning af behandlinger: Forskellen mellem LS-middelværdien for Feno 145 + Simva 20 og Simva 40 samt det tilknyttede konfidensinterval på 95 %

Efter de første 12 ugers behandling viste kombinationen af fenofibrat 145 mg og simvastatin 20 mg superioritet over simvastatin 40 mg for reduktion af TG og øgning af HDL-kolesterol, men opfyldte ikke kriterierne for non-inferioritet for LDL-kolesterol. Kombinationen af fenofibrat 145 mg med simvastatin 20 mg påviste statistisk signifikant superioritet for stigning af Apo A1 og reduktion af fibrinogen sammenlignet med simvastatin 40 mg.

### Understøttende studie

Lipidforsøget Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) var et randomiseret, placebokontrolleret studie af 5.518 patienter med type 2-diabetes mellitus, der blev behandlet med fenofibrat og simvastatin. Behandlingen med fenofibrat plus simvastatin viste ingen signifikante forskelle sammenlignet med simvastatinmonoterapi i det sammensatte, primære resultat af ikke-dødeligt myokardieinfarkt, ikke-dødeligt slagtilfælde og kardiovaskulær død (risikoforhold [HR] 0,92, 95 % CI 0,79-1,08, p = 0,32, absolut risikoreduktion: 0,74 %). I den præspecificerede subgruppe af dyslipidæmiske patienter, defineret som de i den laveste tertil af HDL-kolesterol ( $\leq 34$  mg/dl eller 0,88 mmol/l) eller højeste tertil af TG ( $\geq 204$  mg/dl eller 2,3 mmol/l) ved baseline, viste behandling med fenofibrat plus simvastatin en 31 % relativ reduktion sammenlignet med simvastatinmonoterapi for det sammensatte primære resultat (hazard ratio [HR] 0,69, 95 % CI 0,49-0,97, p = 0,03, absolut risikoreduktion: 4,95 %). En anden præspecificeret subgruppeanalyse identificerede en statistisk signifikant behandling ifølge interaktion mellem køn (p=0,01), der tydede på en mulig behandlingsfordel ved kombinationsterapi hos mænd (p=0,037), men en potentielt højere risiko for det primære resultat hos kvinder behandlet med kombinationsterapi sammenlignet med simvastatinmonoterapi (p=0,069). Dette blev ikke observeret i den førnævnte subgruppe af patienter med dyslipidæmi, men der var heller ikke klar evidens for en fordel hos dyslipidæmiske kvinder behandlet med fenofibrat plus simvastatin, og en mulig skadelig virkning hos denne subgruppe kunne ikke udelukkes.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Cholib i alle undergrupper af den pædiatriske population med kombineret dyslipidæmi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De geometriske gennemsnitlige ratioer og 90 % konfidensintervaller for sammenligningen af AUC, AUC(0-t) og  $C_{max}$  for fenofibrinsyre, simvastatin og simvastatinsyre i fastdosiskombinationen Cholib 145 mg/40 mg tabletter og den samtidige administration af separate tabletter 145 mg fenofibrat og 40 mg simvastatin, som anvendt i det kliniske program, lå alle indenfor 80-125 % bioækvivalensintervallet.

### Absorption

Maksimal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) af fenofibrat opnås inden for 2 til 4 timer efter indtagelse. Plasmakoncentrationerne er stabile under kontinuerlig behandling hos vilkårlige individer.

Fenofibrat er uopløseligt i vand og skal tages sammen med et måltid for at lette absorptionen. Brug af mikroniseret fenofibrat og NanoCrystal<sup>®</sup> teknologi til formuleringen af fenofibrat 145 mg tabletter forbedrer absorptionen.

I modsætning til tidligere formuleringer med fenofibrat er den maksimale plasmakoncentration og samlede eksponering af denne formulering uafhængig af indtagelse af mad.

Et food-effect studie, der involverede administration af denne formulering af 145 mg fenofibrattabletter til raske, fastende mænd og kvinder sammen med et meget fedtholdigt måltid, tydede på, at eksponeringen (AUC og  $C_{max}$ ) for fenofibrinsyre ikke påvirkes af føde. Derfor kan fenofibrat i Cholib tages uafhængigt af indtagelse af mad.

Kinetikstudier efter administration af en enkelt dosis og kontinuerlig behandling har påvist, at lægemidlet ikke akkumuleres.

Simvastatin er et inaktivt lacton, der nemt hydrolyseres in vivo til den tilsvarende beta-hydroxysyre, en potent HMG-CoA-reduktasehæmmer. Hydrolyse finder hovedsageligt sted i leveren; hydrolysehastigheden i humant plasma er meget langsom.

Simvastatin absorberes godt og undergår udtalt first pass-metabolisme i leveren. Metabolismen i leveren er afhængig af blodgennemstrømningen i leveren. Leveren er den aktive forms primære virkningssted. Tilgængeligheden af beta-hydroxysyre for det systemiske kredsløb efter en oral dosis simvastatin blev fundet at være mindre end 5 % af dosen. Den maksimale plasmakoncentration af aktive hæmmere nås ca. 1-2 timer efter administration af simvastatin. Samtidig fødeindtagelse påvirker ikke absorptionen.

Farmakokinetikken af enkeltdoser og flerdoser simvastatin viste, at der ikke forekom akkumulering af lægemidlet efter flere doser.

### Distribution

Fenofibrinsyre bindes stærkt til plasmaalbumin (mere end 99 %). Proteinbindingen af simvastatin og dets aktive metabolit er > 95 %.

### Biotransformation og elimination

Efter oral administration hydrolyseres fenofibrat hurtigt af esteraser til den aktive metabolit fenofibrinsyre. Der kan ikke detekteres uændret fenofibrat i plasma. Fenofibrat er ikke et substrat for CYP 3A4. Der er ikke involveret nogen mikrosomal metabolisme i leveren.

Lægemidlet elimineres hovedsageligt med urinen. Stort set alt lægemiddel elimineres på 6 dage. Fenofibrat udskilles primært i form af fenofibrinsyre og dets glucuronid-konjugat. Hos ældre patienter ændres den tilsyneladende totale plasmaclearance af fenofibrinsyre ikke.



Kinetiske studier efter administration af en enkelt dosis og kontinuerlig behandling har påvist, at lægemidlet ikke akkumuleres. Fenofibrinsyre elimineres ikke ved hæmodialyse.

Gennemsnitlig halveringstid: Halveringstiden for eliminering af fenofibrinsyre i plasma er ca. 20 timer.

Simvastatin er et substrat for CYP 3A4 og effluxtransportøren BCRP. Simvastatin er et substrat af CYP 3A4. Simvastatin optages aktivt i hepatocytter af transportøren OATP1B1. Simvastatins vigtigste metabolitter i humant plasma er beta-hydroxysyre og fire yderligere aktive metabolitter. Efter en oral dosis radioaktivt simvastatin til mennesker blev 13 % af radioaktiviteten udskilt med urinen og 60 % med fæces inden for 96 timer. Den genfundne mængde i fæces repræsenterer absorberede ækvivalenter af lægemiddel udskilt som galde samt som ikke-absorberet lægemiddel. Efter intravenøs injektion af metabolitten beta-hydroxysyre var den gennemsnitlige halveringstid 1,9 timer. Kun gennemsnitligt 0,3 % af den intravenøse dosis blev udskilt med urinen som hæmmere.

Virksomheder af gentagen administration af fenofibrat på farmakokinetikken af enkeltdoser eller gentagne doser simvastatin er undersøgt i to små studier (n=12) efterfulgt af et større (n=85) hos raske personer.

I et studie blev AUC for simvastatinsyre (SVA), en vigtig, aktiv metabolit af simvastatin, reduceret med 42 % (90 % CI 24-56 %), når en enkeltdosis på 40 mg simvastatin blev kombineret med gentagne doser af fenofibrat 160 mg. I det andet studie [Bergman et al, 2004] medførte gentagen, samtidig administration af både simvastatin 80 mg og fenofibrat 160 mg nedsat AUC for SVA på 36 % (90 % CI 30-42 %). I det større studie sås en reduktion på 21 % (90 % CI 14-27 %) i AUC for SVA efter gentagen, samtidig administration af simvastatin 40 mg og fenofibrat 145 mg om aftenen. Dette var ikke signifikant anderledes end reduktionen på 29 % (90 % CI 22-35 %) i AUC for SVA, der blev observeret, når samtidig administration skete med 12 timers mellemrum: Simvastatin 40 mg om aftenen og fenofibrat 145 mg om morgenen.

Det blev ikke undersøgt, om fenofibrat har en effekt på simvastatins andre aktive metabolitter.

Den præcise interaktionsmekanisme kendes ikke. I de foreliggende, kliniske data blev effekten på LDL-kolesterol ikke anset for at være signifikant anderledes end simvastatin monoterapi, når LDL-kolesterol kontrolleres på tidspunktet for behandlingsstart.

Gentagen administration af simvastatin 40 eller 80 mg, den højeste, registrerede dosis, påvirkede ikke plasmaniveauerne af fenofibrinsyre ved steady state.

#### Særlige populationer

Bærere af allelen c.521T>C af SLCO1B1-genet har lavere aktivitet af OATP1B1. Den gennemsnitlige eksponering (AUC) for den aktive hovedmetabolit, simvastatinsyre, er 120 % hos heterozygote bærere (CT) af C-allelen og 221 % hos homozygote (CC) bærere i forhold til eksponeringen hos patienter, som har den mest almindelige genotype (TT). C-allelen har en frekvens på 18 % i den europæiske population. Hos patienter med SLCO1B1-polymorfi er der risiko for øget eksponering for simvastatin, hvilket kan føre til en øget risiko for rabdomyolyse (se pkt. 4.4).

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke udført prækliniske studier med fastdosiskombinationen Cholib.

#### *Fenofibrat*

Studier af akut toksicitet har ikke givet nogen relevant information om specifik toksicitet af fenofibrat.

I et tre måneder langt oralt ikke-klinisk studie af rotter med fenofibrinsyre, fenofibrats aktive metabolit, sås der toksicitet for skeletmusklerne (især dem, der er rige på langsomme oxidative myofibre af type I), hjertesvækkelse, anæmi og nedsat legemsvægt ved eksponeringsniveauer

≥ 50 gange større end eksponeringen hos mennesker for skeletal toksicitet og > 15 gange større for kardiell myotoksicitet.

Der opstod reversible sår og erosioner i mave-tarm-kanalen hos hunde, der blev behandlet i 3 måneder ved eksponeringer, der er ca. 7 gange større end det kliniske AUC.

Studier af fenofibrats mutagenicitet har været negative.

Der er fundet levertumorer hos rotter og mus i carcinogenicitetsstudier, hvilket skyldes peroxisom-proliferation. Disse ændringer er specifikke for gnavere og er ikke observeret hos andre racer ved sammenlignelige dosis-niveauer. Dette er ikke relevant for terapeutisk anvendelse til mennesker.

Studier med mus, rotter og kaniner viste ingen teratogen effekt. Embryotoksiske virkninger sås ved doser i området for maternel toksicitet. Der sås en forlænget drægtighedsperiode og vanskeligheder under fødslen ved høje doser.

Der blev ikke påvist nogen virkning på fertiliteten i ikke-kliniske reproduktionstoksicitetsstudier udført med fenofibrat. Der blev imidlertid observeret reversibel hypospermi, vakuolisering af testiklerne og umodne ovarier i et toksicitetsstudie med gentagne doser af fenofibrinsyre hos unge hunde.

#### *Simvastatin*

Baseret på konventionelle dyreforsøg vedrørende farmakodynamik, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet er der ingen andre risici for patienten, end der kan forventes ud fra den farmakologiske mekanisme. Ved maksimalt tolererede doser producerede simvastatin ingen fostermisdannelser hos hverken rotter eller kaniner, og der var ingen påvirkning af fertiliteten, reproduktionsevnen eller den neonatale udvikling.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

#### Tabletterne:

Butylhydroxyanisol (E320)  
Lactose monohydrat  
Natriumlaurilsulfat  
Stivelse, pregelatineret (majsstivelse)  
Docusatnatrium  
Saccharose  
Citronsyremonohydrat (E330)  
Hypromellose (E464)  
Crospovidon (E1202)  
Magnesiumstearat (E572)  
Silicificeret mikrokrySTALLinsk cellulose (bestående af mikrokrySTALLinsk cellulose og kolloid vandfri silica)  
Ascorbinsyre (E300)

#### Filmovertræk:

Poly(vinylalkohol), delvist hydrolyseret (E1203)  
Titandioxid (E171)  
Talkum (E553b)  
Lecithin (afledt fra sojabønne (E322))  
Xanthangummi (E415)

Jernoxid, rød (E172)

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/aluminium blister

Pakningsstørrelser: 10, 30 og 90 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublin  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/866/003-004

EU/1/13/866/006

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 26. august 2013

Dato for seneste fornyelse: 16. maj 2018

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om Cholib findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette lægemiddel inden for seks måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derefter fremsende PSUR'er i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cholib 145 mg/20 mg filmovertrukne tabletter  
fenofibrat/simvastatin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En tablet indeholder 145 mg fenofibrat og 20 mg simvastatin

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indholder: lactose, saccharose, lecithin (afledt fra sojabønne (E322)), Sunset Yellow FCF (E110).

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter  
90 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublin  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Cholib 145 mg/20 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator>

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

<PC: {nummer} [produktkode]  
SN: {nummer} [serienummer]  
NN: {nummer} [nationalt refusionsnummer eller andet nationalt nummer, der identificerer lægemidlet]>

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cholib 145 mg/20 mg tabletter  
fenofibrat/simvastatin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viartis

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cholib 145 mg/40 mg filmovertrukne tabletter  
fenofibrat/simvastatin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En tablet indeholder 145 mg fenofibrat og 40 mg simvastatin

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indholder: lactose, saccharose, lecithin (afledt fra sojabønne (E322))

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter  
90 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublin  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Cholib 145 mg/40 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator>

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

<PC: {nummer} [produktkode]  
SN: {nummer} [serienummer]  
NN: {nummer} [nationalt refusionsnummer eller andet nationalt nummer, der identificerer lægemidlet]>

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cholib 145 mg/40 mg tabletter  
fenofibrat/simvastatin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viartis

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Cholib 145 mg/20 mg filmovertrukne tabletter

fenofibrat/simvastatin

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Cholib
3. Sådan skal du tage Cholib
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

OBS! Den nyeste indlægsseddel kan findes på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### 1. Virkning og anvendelse

Cholib indeholder to forskellige aktive stoffer: fenofibrat (som tilhører en lægemiddelgruppe, der hedder fibrater) og simvastatin (som tilhører en lægemiddelgruppe, der hedder statiner). De bruges begge til at sænke indholdet af totalt kolesterol, "dårligt" kolesterol (LDL-kolesterol) og fedtstoffer kaldet triglycerider i blodet. Derudover øger de begge indholdet af "godt" kolesterol (HDL-kolesterol).

#### Hvad bør jeg vide om kolesterol og triglycerider?

Kolesterol er et af de mange fedtstoffer, som dit blod indeholder. Dit totale kolesterol består hovedsagelig af LDL- og HDL-kolesterol.

LDL-kolesterol kaldes ofte "dårlig" kolesterol, fordi det kan sætte sig på dine arterievægge og danne belægninger. Med tiden kan dannelsen af sådanne belægninger føre til tilstopning af dine arterier.

HDL-kolesterol kaldes ofte "god" kolesterol, fordi det er med til at forhindre det "dårlige" kolesterol i at sætte sig i arterierne, og fordi det beskytter mod hjertesygdom.

Triglycerider er et andet fedtstof i blodet. De kan øge din risiko for at få hjerteproblemer.

Hos de fleste mennesker er der ingen tegn på kolesterol- eller triglyceridproblemer til at begynde med. Din læge kan måle dine lipider med en enkel blodprøve. Gå til læge regelmæssigt for at holde øje med dit lipidniveau.

Cholib anvendes til voksne med høj risiko for problemer såsom hjerte- og slagtilfælde, og som har forhøjet indhold i blodet af to typer fedtstoffer (triglycerider og LDL-kolesterol). Det gives for at sænke indholdet af triglycerider og øge indholdet af det gode kolesterol (HDL-kolesterol) hos patienter, hvis dårlige kolesterol (LDL-kolesterol) allerede kontrolleres med simvastatin alene i en dosis på 20 mg.

Du skal fortsætte med en fedtfattig diæt og andre tiltag (f.eks. motion og vægttab) under behandling med Cholib.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Cholib

### Tag ikke Cholib

- hvis du er allergisk over for fenofibrat eller simvastatin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Cholib (angivet i punkt 6)
- hvis du er allergisk over for jordnødder, jordnøddeolie, sojalecithin eller lignende stoffer
- hvis du, mens du tager anden medicin, har fået en allergisk reaktion eller hudskade på grund af sollys eller UV-lys (sådanne lægemidler omfatter andre fibrater og et lægemiddel, der hedder ketoprofen)
- hvis du har problemer med leveren eller galdeblæren
- hvis du har betændelse i bugspytkirtlen (giver mavesmerter), som ikke skyldes højt indhold af fedtstoffer i blodet
- hvis du har moderate eller alvorlige nyreproblemer
- hvis du tidligere har haft muskelproblemer under behandling for at sænke indholdet af fedtstoffer i blodet med et af de aktive stoffer i dette lægemiddel eller med andre statiner (f.eks. atorvastatin, pravastatin eller rosuvastatin) eller fibrater (f.eks. bezafibrat eller gemfibrozil)
- hvis du allerede tager følgende lægemidler:
  - o danazol (et kunstigt hormon til behandling af endometriose)
  - o ciclosporin (et lægemiddel, der ofte bruges til patienter, som har fået organtransplantation)
  - o itraconazol, ketoconazol, fluconazol eller posaconazol (mod svampeinfektioner)
  - o hiv-proteasehæmmere, f.eks. indinavir, nelfinavir, ritonavir og saquinavir (mod hiv-infektion og aids)
  - o cobicistat (medicin mod hiv-infektion)
  - o glecaprevir eller pibrentasvir (bruges til behandling af hepatitis C-virusinfektion)
  - o erythromycin, clarithromycin eller telithromycin (mod bakterieinfektioner)
  - o nefazodon (mod depression)
- hvis du allerede bliver behandlet med og vil fortsætte behandlingen med:
  - o et fibrat (f.eks. gemfibrozil)
  - o et statin (medicin, der sænker indholdet af fedtstoffer i blodet, f.eks. simvastatin, atorvastatin)
- hvis du er under 18 år
- hvis du er gravid eller ammer

Tag ikke Cholib, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteket, før du tager Cholib

- hvis du har en underaktiv skjoldbruskkirtel (hypothyreoidisme)
- hvis du skal have foretaget en operation. Du bliver måske nødt til at stoppe med at tage Cholib i en kort periode.
- hvis du drikker meget alkohol (mere end 21 genstande (210 ml) ren alkohol om ugen)
- hvis du har brystsmertter eller får åndenød. Dette kan være tegn på en blodprop i lungerne (lungeemboli)
- hvis du har alvorlig lungesygdom
- hvis du har en nyresygdom



- hvis du eller et medlem i din nærmeste familie har et arveligt muskelproblem
- hvis du tager eller inden for de sidste 7 dage har taget eller fået et lægemiddel, der hedder fusidinsyre (et lægemiddel mod bakterieinfektion)
- Hvis du tager antivirale midler mod hepatitis C, f.eks. elbasvir eller grazoprevir (bruges til at behandle virusinfektion med hepatitis C)

Tal med lægen eller apotekspersonalet, inden du tager Cholib, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Fortæl det til lægen eller på apoteket, hvis du har vedvarende muskelsvaghed. Det kan være nødvendigt med ekstra prøver og lægemidler for at stille diagnosen og behandle det.

Din læge skal også tage en blodprøve, før du begynder at tage Cholib. Det er for at kontrollere, hvor godt din lever virker.

Din læge vil eventuelt også tage blodprøver for at kontrollere din leverfunktion, efter du er begyndt at tage Cholib.

Din læge vil kontrollere dig nøje, mens du tager dette lægemiddel, hvis du har diabetes eller har risiko for at udvikle diabetes. Du kan have risiko for at udvikle diabetes, hvis du har et højt indhold af sukker- og fedtstoffer i blodet, er overvægtig og har højt blodtryk.

Din læge vil måske også tage en blodprøve for at kontrollere dine muskler, inden og efter du starter på behandlingen.

### **Børn og teenagere**

Cholib må ikke gives til børn og teenagere (under 18 år).

### **Brug af anden medicin sammen med Cholib**

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Fortæl det til lægen eller på apoteket, hvis du tager et af følgende lægemidler:

- danazol (et kunstigt hormon til behandling af endometriose)
- ciclosporin (et lægemiddel, der ofte bruges til patienter, som har fået organtransplantation)
- itraconazol, ketoconazol, fluconazol eller posaconazol (mod svampeinfektioner)
- hiv-proteasehæmmere, f.eks. indinavir, nelfinavir, ritonavir og saquinavir (mod hiv-infektion og aids)
- cobicistat (medicin mod hiv-infektion)
- glecaprevir eller pibrentasvir (bruges til behandling af hepatitis C-virusinfektion)
- erythromycin, clarithromycin eller telithromycin (mod bakterieinfektioner)
- nefazodon (mod depression)
- et fibrat (f.eks. fenofibrat, gemfibrozil)
- et statin (f.eks. simvastatin, atorvastatin)

Tag ikke Cholib, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Du skal især fortælle det til lægen eller på apoteket, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler (hvis du tager Cholib med et af disse lægemidler, kan det øge risikoen for muskelproblemer):

- høje doser på mindst 1 gram om dagen af niacin (nikotinsyre) eller lægemidler, der indeholder niacin (medicin, der sænker fedtindholdet i blodet)
- colchicin (medicin mod urinsyre)

Du må ikke tage fusidinsyre (et lægemiddel mod bakterieinfektioner), mens du tager denne medicin.

Udover de førnævnte lægemidler skal du fortælle det til lægen eller på apoteket, hvis du tager, for nyligt har taget eller vil tage et af følgende lægemidler:

- antikoagulanter som f.eks. warfarin, fluindion, phenprocoumon eller acenocoumarol (medicin til forebyggelse af blodpropper)
- pioglitazon (en særlig lægemiddelgruppe til behandling af diabetes)
- rifampicin (medicin mod tuberkulose)
- elbasvir eller grazoprevir (bruges til behandling af hepatitis C-virusinfektion)
- Hvis du har eller har haft myasteni (en sygdom med generel muskelsvækkelse, herunder i nogle tilfælde de muskler du bruger, når du trækker vejret), eller okulær myasteni (en sygdom, der medfører svækkelse i øjenmusklerne), da statiner undertiden kan forværre sygdommen eller medføre myasteni (se punkt 4).

Tal med lægen eller apotekspersonalet, inden du tager Cholib, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

### **Brug af Cholib sammen med mad og drikke**

Grapefrugtjuice indeholder en eller flere bestanddele, der ændrer på, hvordan Cholib virker i kroppen. Du må ikke drikke grapefrugtjuice, mens du tager Cholib, da det kan øge risikoen for muskelproblemer.

### **Graviditet og amning**

- Du må ikke tage Cholib, hvis du er gravid, forsøger at blive gravid, eller hvis du tror, at du er gravid. Hvis du bliver gravid, mens du tager Cholib, skal du straks stoppe med at tage det og kontakte lægen.
- Du må ikke tage Cholib, hvis du ammer eller planlægger at amme dit barn, fordi man ikke ved, om medicinen udskilles i modermælk.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du bruger dette lægemiddel.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Cholib påvirker sandsynligvis ikke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner. Men det skal tages i betragtning, at nogle mennesker føler sig svimle, når de har taget Cholib.

### **Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Cholib**

Cholib indeholder sukkerarter, der hedder laktose og saccharose. Hvis din læge har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerarter, skal du tale med din læge, inden du begynder at tage denne medicin.

Cholib indeholder sojalecithin. Hvis du er allergisk over for jordnødder, soja eller jordnøddeolie, må du ikke tage Cholib.

Cholib indeholder Sunset Yellow FCF (E110), der kan give allergiske reaktioner.

## **3. Sådan skal du tage Cholib**

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Din læge vil fastsætte den rette styrke til dig, afhængigt af din tilstand, din nuværende behandling og din personlige risikostatus.

Den sædvanlige dosis er 1 tablet dagligt.

Cholib kan tages med eller uden mad.

Synk tabletterne hele med et glas vand.

Tabletterne må ikke knuses eller tygges.

Du skal fortsætte med en fedtfattig diæt og andre tiltag (f.eks. motion og vægttab), mens du tager Cholib.

### **Hvis du har taget for meget Cholib**

Hvis du har taget for meget Cholib, eller en anden har taget din medicin, skal du fortælle det til lægen eller på apoteket eller kontakte det nærmeste hospital.

### **Hvis du har glemt at tage Cholib**

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet. Tag den næste tablet på det sædvanlige tidspunkt den næste dag. Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du er bekymret over det.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

- Uforklarlige muskelsmerter, -ømhed eller -svækkelse kan være tegn på nedbrydning af musklerne. Kontakt derfor straks til lægen, hvis du får disse symptomer. Der har været sjældne tilfælde af alvorlige muskelproblemer, herunder nedbrydning af musklerne, der kan medføre nyreskade. I meget sjældne tilfælde er der forekommet dødsfald. Sammenlignet med et fibrat eller et statin alene er risikoen for nedbrydning af musklerne øget, hvis du tager disse 2 lægemidler sammen som i Cholib. Risikoen er højere hos kvindelige patienter og patienter på 65 år eller derover.

Nogle patienter har fået følgende alvorlige bivirkninger, mens de tog fenofibrat eller simvastatin (begge aktive stoffer i Cholib):

- Overfølsomhedsreaktioner (allergi) inklusive: hævelse af ansigt, tunge og svælg, som kan give åndedrætsbesvær (angioødem) (sjælden)
- en alvorlig allergisk reaktion, som forårsager åndedrætsbesvær eller svimmelhed (anafylaksi) (meget sjælden)
- overfølsomhedsreaktion over for Cholib med symptomer som: smerter eller inflammation (betændelseslignende reaktion) i led, inflammation i blodkar, usædvanligt mange blå mærker, frembrud på eller hævelse af huden, nældefeber, soleksem, feber, blussen, kortåndethed, utilpashed, lupuslignende sygdom (herunder udslæt, ledsygdomme og påvirkning af de hvide blodlegemer)
- kramper eller smertefulde, ømme eller svækkede muskler, muskelruptur - dette kan være tegn på inflammation eller nedbrydning af musklerne, hvilket kan give nyreskade eller medføre død
- mavesmerter - dette kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis)
- brystsmerter og åndenød - dette kan være tegn på en blodprop i lungerne (lungeemboli)
- smerter i, rødme eller hævelse i benene - dette kan være tegn på en blodprop i benet (dyb venetrombose)
- gulfarvning af huden og det hvide i øjnene (gulst) eller en stigning i leverenzymmer - dette kan være tegn på leverbetændelse (hepatitis og leversvigt)

- øget følsomhed af huden for sollys, sollamper og solarier
- udslæt som kan forekomme på huden eller sår i munden (likenoid lægemiddeleruptioner)

Hvis nogen af ovenstående alvorlige bivirkninger forekommer, skal du straks stoppe med at tage Cholib og kontakte lægen eller tage på nærmeste skadestue - du kan have brug for akut lægehjælp.

Nogle patienter har haft følgende bivirkninger, mens de tog Cholib, fenofibrat eller simvastatin:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- øget indhold af kreatinin (et stof, der udskilles af nyrerne) i blodet
- øget indhold af homocystein (for meget af denne aminosyre i blodet er forbundet med en højere risiko for sygdom i kranspulsåren, slagtilfælde og perifer karsygdom, selvom der ikke er fastlagt en bestemt årsagssammenhæng) i blodet

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- forhøjet antal blodplader
- forhøjede værdier ved blodprøver for leverfunktion (transaminaser)
- fordøjelsesproblemer (mavesmerter, kvalme, opkastning, diarré og luft i maven)
- infektion i de øvre luftveje

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- muskelproblemer
- galdesten
- udslæt, kløe, røde pletter på huden
- hovedpine
- seksuelle problemer

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- følelsesløshed eller svækkelse i arme og ben
- forvirring
- svimmelhed
- udmattethed (asteni)
- forhøjet urinstof - (produceres af nyrerne) – vist ved prøver
- forhøjet gamma-glutamyltransferase – (produceres af nyrerne) – vist ved prøver
- forhøjet alkalisk fosfatase – (produceres af galdesystemet) – vist ved prøver
- forhøjet kreatinfosfokinase – (produceres af nyrerne) – vist ved prøver
- et fald i hæmoglobin (der transporterer ilten rundt i blodet) og hvide blodlegemer – vist ved prøver
- søvnbesvær
- dårlig hukommelse eller hukommelsestab
- hårtab
- forstoppelse
- dyspepsi
- sløret syn, nedsat syn

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

- gynækomasti (brystforstørrelse hos mænd)

Følgende bivirkninger er også rapporteret, men hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data (hyppigheden kendes ikke):

- alvorligt allergisk hududslæt med blærer
- galdestenskomplikationer såsom kolik, der skyldes sten i galdegangen, infektion i galdegangen eller galdeblæren
- diabetes mellitus
- manglende evne til at få rejsning
- føle sig deprimeret
- søvnforstyrrelser, inklusive mareridt
- særlig lungesygdom med vejrtrækningsbesvær (interstitiel lungesygdom)
- vedvarende muskelsvaghed
- stigning i glykosyleret hæmoglobin og blodsukker - (markører for blodsukkerkontrol ved diabetes mellitus) - vist ved prøver
- myasthenia gravis (en sygdom, der medfører generel muskelsvækkelse, herunder i nogle tilfælde de muskler du bruger, når du trækker vejret). Okulær myasteni (en sygdom, der medfører svækkelse af øjenmusklerne). Tal med lægen, hvis du oplever svækkelse i arme eller ben, som forværres efter aktivitetsperioder, dobbeltsyn eller hængende øjenlåg, synkebesvær eller åndenød.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke Cholib efter den udløbsdato, der står på kartonen og blisterkortet efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Cholib indeholder:**

Aktivt stof/aktive stoffer: fenofibrat og simvastatin. En tablet indeholder 145 mg fenofibrat og 20 mg simvastatin.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne:

Butylhydroxyanisol (E320), lactose monohydrat, natriumlaurilsulfat, stivelse; pregelatineret (majsstivelse), docusatnatrium, saccharose, citronsyremonohydrat (E330), hypromellose (E464), crospovidon (E1202), magnesiumstearat (E572), silicificeret mikrokrystallinsk cellulose (bestående af mikrokrystallinsk cellulose og kolloid vandfri silica), ascorbinsyre (E300).

Filmovertræk:

Poly(vinylalkohol); delvist hydrolyseret (E1203), titanidioxid (E171), talkum (E553b), lecithin (afledt fra sojabønne (E322)), xanthangummi (E415), jernoxid, rød (E172), jernoxid, gul (E172), Sunset Yellow FCF (E110).

### Udseende og pakningsstørrelser

Oval, bikonveks, gyldenbrun, filmovertrukken tablet med skråkanter og 145/20 på den ene side. Tabletten måler i diameter ca. 19,3 × 9,3 mm og vejer 734 mg.

Tabletterne fås i kartoner med blisterkort, som indeholder 10, 30 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

#### Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

#### Fremstiller:

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### België/Belgique/Belgien

Viartis  
Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

#### Irland

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

#### Norge

Viartis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

#### България

Майлан ЕООД  
Тел.: + 359 2 4455 400

#### Ísland

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

#### Österreich

Viartis Austria GmbH  
Tel: + 43 1 863 90

#### Česká republika

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

#### Italia

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

#### Polska

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

#### Danmark

Viartis ApS  
Tlf. +45 28 11 69 32

#### Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

#### Portugal

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

#### Deutschland

Viartis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

#### Latvija

Viartis SIA  
Tel: + 371 67 605 580

#### România

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

#### Eesti

Viartis OÜ  
Tel: + 372 6363052

#### Lietuva

Viartis UAB  
Tel: +370 52 051 288

#### Slovenija

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

#### Ελλάδα

Viartis Hellas Ltd

#### Luxembourg/Luxemburg

Viartis

#### Slovenská republika

Viartis Slovakia s.r.o.

Τηλ.: +30 2100 100 002

Tel/Tél: + 32 2 658 6100

Tel: +421 2 32 199 100

**España**

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

**Magyarország**

Viatriis Healthcare Kft.  
Tel: +36 1 465 2100

**Suomi/Finland**

Viatriis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**France**

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

**Malta**

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

**Sverige**

Viatriis AB  
Tel: +46 8 630 19 00

**Hrvatska**

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

**Nederland**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Ltd  
Tel: +353 18711600

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Cholib 145 mg/40 mg filmovertrukne tabletter

fenofibrat/simvastatin

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Cholib
3. Sådan skal du tage Cholib
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

OBS! Den nyeste indlægsseddel kan findes på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### 1. Virkning og anvendelse

Cholib indeholder to forskellige aktive stoffer: fenofibrat (som tilhører en lægemiddelgruppe, der hedder fibrater) og simvastatin (som tilhører en lægemiddelgruppe, der hedder statiner). De bruges begge til at sænke indholdet af totalt kolesterol, "dårligt" kolesterol (LDL-kolesterol) og fedtstoffer kaldet triglycerider i blodet. Derudover øger de begge indholdet af "godt" kolesterol (HDL-kolesterol).

#### Hvad bør jeg vide om kolesterol og triglycerider?

Kolesterol er et af de mange fedtstoffer, som dit blod indeholder. Dit totale kolesterol består hovedsagelig af LDL- og HDL-kolesterol.

LDL-kolesterol kaldes ofte "dårlig" kolesterol, fordi det kan sætte sig på dine arterievægge og danne belægninger. Med tiden kan dannelsen af sådanne belægninger føre til tilstopning af dine arterier.

HDL-kolesterol kaldes ofte "god" kolesterol, fordi det er med til at forhindre det "dårlige" kolesterol i at sætte sig i arterierne, og fordi det beskytter mod hjertesygdom.

Triglycerider er et andet fedtstof i blodet. De kan øge din risiko for at få hjerteproblemer.

Hos de fleste mennesker er der ingen tegn på kolesterol- eller triglyceridproblemer til at begynde med. Din læge kan måle dine lipider med en enkel blodprøve. Gå til læge regelmæssigt for at holde øje med dit lipidniveau.

Cholib anvendes til voksne med høj risiko for problemer såsom hjerte- og slagtilfælde, og som har forhøjet indhold i blodet af to typer fedtstoffer (triglycerider og LDL-kolesterol). Det gives for at sænke indholdet af triglycerider og øge indholdet af det gode kolesterol (HDL-kolesterol) hos patienter, hvis dårlige kolesterol (LDL-kolesterol) allerede kontrolleres med simvastatin alene i en dosis på 40 mg.



Du skal fortsætte med en fedtfattig diæt og andre tiltag (f.eks. motion og vægttab) under behandling med Cholib.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Cholib

### Tag ikke Cholib

- hvis du er allergisk over for fenofibrat eller simvastatin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Cholib (angivet i punkt 6)
- hvis du er allergisk over for jordnødder, jordnøddeolie, sojalecithin eller lignende stoffer
- hvis du, mens du tager anden medicin, har fået en allergisk reaktion eller hudskade på grund af sollys eller UV-lys (sådanne lægemidler omfatter andre fibrater og et lægemiddel, der hedder ketoprofen)
- hvis du har problemer med leveren eller galdeblæren
- hvis du har betændelse i bugspytkirtlen (giver mavesmerter), som ikke skyldes højt indhold af fedtstoffer i blodet
- hvis du har moderate eller alvorlige nyreproblemer
- hvis du tidligere har haft muskelproblemer under behandling for at sænke indholdet af fedtstoffer i blodet med et af de aktive stoffer i dette lægemiddel eller med andre statiner (f.eks. atorvastatin, pravastatin eller rosuvastatin) eller fibrater (f.eks. bezafibrat eller gemfibrozil)
- hvis du allerede tager følgende lægemidler:
  - o danazol (et kunstigt hormon til behandling af endometriose)
  - o ciclosporin (et lægemiddel, der ofte bruges til patienter, som har fået organtransplantation)
  - o itraconazol, ketoconazol, fluconazol eller posaconazol (mod svampeinfektioner)
  - o hiv-proteasehæmmere, f.eks. indinavir, nelfinavir, ritonavir og saquinavir (mod hiv-infektion og aids)
  - o Cobicistat (medicin mod hiv-infektion)
  - o erythromycin, clarithromycin eller telithromycin (mod bakterieinfektioner)
  - o nefazodon (mod depression)
  - o amiodaron (mod uregelmæssig hjerterytme) eller verapamil (mod forhøjet blodtryk, brystsmerte i forbindelse med hjertesygdom eller andre hjertetilstande)
  - o antivirale midler mod hepatitis C, f.eks. elbasvir, grazoprevir, glecaprevir eller prabentavir (bruges til behandling af virusinfektion med hepatitis C)
- hvis du allerede bliver behandlet med og vil fortsætte behandlingen med:
  - o et fibrat (f.eks. gemfibrozil)
  - o et statin (medicin, der sænker indholdet af fedtstoffer i blodet, f.eks. simvastatin, atorvastatin)
- hvis du er under 18 år
- hvis du er gravid eller ammer

Tag ikke Cholib, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteket, før du tager Cholib

- hvis du har en underaktiv skjoldbruskkirtel (hypothyreoidisme)
- hvis du skal have foretaget en operation. Du bliver måske nødt til at stoppe med at tage Cholib i en kort periode.
- hvis du drikker meget alkohol (mere end 21 genstande (210 ml) ren alkohol om ugen)

- hvis du har bryst smerter eller får åndenød. Dette kan være tegn på en blodprop i lungerne (lungeemboli)
- hvis du har alvorlig lungesygdom
- hvis du har en nyresygdom
- hvis du eller et medlem i din nærmeste familie har et arveligt muskelproblem
- hvis du tager eller inden for de sidste 7 dage har taget eller fået et lægemiddel, der hedder fusidinsyre (et lægemiddel mod bakterieinfektion)
- hvis du tager antivirale hepatitis C-agenter, f.eks. elbasvir eller grazoprevir (bruges til behandling af hepatitis C-virusinfektion)
- Hvis du har eller har haft myasteni (en sygdom med generel muskelsvækkelse, herunder i nogle tilfælde de muskler du bruger, når du trækker vejret), eller okulær myasteni (en sygdom, der medfører svækkelse i øjenmusklerne), da statiner undertiden kan forværre sygdommen eller medføre myasteni (se punkt 4).

Tal med lægen eller apotekspersonalet, inden du tager Cholib, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Fortæl det til lægen eller på apoteket, hvis du har vedvarende muskelsvaghed. Det kan være nødvendigt med ekstra prøver og lægemidler for at stille diagnosen og behandle det.

Din læge skal også tage en blodprøve, før du begynder at tage Cholib. Det er for at kontrollere, hvor godt din lever virker.

Din læge vil eventuelt også tage blodprøver for at kontrollere din leverfunktion, efter du er begyndt at tage Cholib.

Din læge vil kontrollere dig nøje, mens du tager dette lægemiddel, hvis du har diabetes eller har risiko for at udvikle diabetes. Du kan have risiko for at udvikle diabetes, hvis du har et højt indhold af sukker- og fedtstoffer i blodet, er overvægtig og har højt blodtryk.

Din læge vil måske også tage en blodprøve for at kontrollere dine muskler, inden og efter du starter på behandlingen.

### **Børn og teenagere**

Cholib må ikke gives til børn og teenagere (under 18 år).

### **Brug af anden medicin sammen med Cholib**

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Fortæl det til lægen eller på apoteket, hvis du tager et af følgende lægemidler:

- danazol (et kunstigt hormon til behandling af endometriose)
- ciclosporin (et lægemiddel, der ofte bruges til patienter, som har fået organtransplantation)
- itraconazol, ketoconazol, fluconazol eller posaconazol (mod svampeinfektioner)
- hiv-proteasehæmmere, f.eks. indinavir, nelfinavir, ritonavir og saquinavir (mod hiv-infektion og aids)
- Cobicistat (medicin mod hiv-infektion)
- elbasvir, grazoprevir, glecaprevir eller pibrentasvir (bruges til behandling af hepatitis C-virusinfektion)
- erythromycin, clarithromycin eller telithromycin (mod bakterieinfektioner)
- nefazodon (mod depression)
- amiodaron (mod uregelmæssig hjerterytme) eller verapamil (mod forhøjet blodtryk, bryst smerter i forbindelse med hjertesygdom eller andre hjertetilstande)

- et fibrat (f.eks. fenofibrat, gemfibrozil)
- et statin (f.eks. simvastatin, atorvastatin)

Tag ikke Cholib, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Du skal især fortælle det til lægen eller på apoteket, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler (hvis du tager Cholib med et af disse lægemidler, kan det øge risikoen for muskelproblemer):

- høje doser på mindst 1 gram om dagen af niacin (nikotinsyre) eller lægemidler, der indeholder niacin (medicin, der sænker fedtindholdet i blodet)
- colchicin (medicin mod urinsyre)

Du må ikke tage fusidinsyre (et lægemiddel mod bakterieinfektioner), mens du tager denne medicin.

Udover de førnævnte lægemidler skal du fortælle det til lægen eller på apoteket, hvis du tager, for nyligt har taget eller vil tage et af følgende lægemidler:

- antikoagulanter som f.eks. warfarin, fluindion, phenprocoumon eller acenocoumarol (medicin til forebyggelse af blodpropper)
- pioglitazon (en særlig lægemiddelgruppe til behandling af diabetes)
- rifampicin (medicin mod tuberkulose)

Tal med lægen eller apotekspersonalet, inden du tager Cholib, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

### **Brug af Cholib sammen med mad og drikke**

Grapefrugtjuice indeholder en eller flere bestanddele, der ændrer på, hvordan Cholib virker i kroppen. Du må ikke drikke grapefrugtjuice, mens du tager Cholib, da det kan øge risikoen for muskelproblemer.

### **Graviditet og amning**

- Du må ikke tage Cholib, hvis du er gravid, forsøger at blive gravid, eller hvis du tror, at du er gravid. Hvis du bliver gravid, mens du tager Cholib, skal du straks stoppe med at tage det og kontakte lægen.
- Du må ikke tage Cholib, hvis du ammer eller planlægger at amme dit barn, fordi man ikke ved, om medicinen udskilles i modermælk.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du bruger dette lægemiddel.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Cholib påvirker sandsynligvis ikke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner. Men det skal tages i betragtning, at nogle mennesker føler sig svimle, når de har taget Cholib.

### **Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Cholib**

Cholib indeholder sukkerarter, der hedder laktose og saccharose. Hvis din læge har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerarter, skal du tale med din læge, inden du begynder at tage denne medicin.

Cholib indeholder sojalecithin. Hvis du er allergisk over for jordnødder, soja eller jordnøddeolie, må du ikke tage Cholib.

### 3. Sådan skal du tage Cholib

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Din læge vil fastsætte den rette styrke til dig, afhængigt af din tilstand, din nuværende behandling og din personlige risikostatus.

Den sædvanlige dosis er 1 tablet dagligt.

Cholib kan tages med eller uden mad.

Synk tabletterne hele med et glas vand.

Tabletterne må ikke knuses eller tygges.

Du skal fortsætte med en fedtfattig diæt og andre tiltag (f.eks. motion og vægttab), mens du tager Cholib.

#### Hvis du har taget for meget Cholib

Hvis du har taget for meget Cholib, eller en anden har taget din medicin, skal du fortælle det til lægen eller på apoteket eller kontakte det nærmeste hospital.

#### Hvis du har glemt at tage Cholib

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet. Tag den næste tablet på det sædvanlige tidspunkt den næste dag. Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du er bekymret over det.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

- Uforklarlige muskelsmerter, -ømhed eller -svækkelse kan være tegn på nedbrydning af musklerne. Kontakt derfor straks til lægen, hvis du får disse symptomer. Der har været sjældne tilfælde af alvorlige muskelproblemer, herunder nedbrydning af musklerne, der kan medføre nyreskade. I meget sjældne tilfælde er der forekommet dødsfald. Sammenlignet med et fibrat eller et statin alene er risikoen for nedbrydning af musklerne øget, hvis du tager disse 2 lægemidler sammen som i Cholib. Risikoen er højere hos kvindelige patienter og patienter på 65 år eller derover.

Nogle patienter har fået følgende alvorlige bivirkninger, mens de tog fenofibrat eller simvastatin (begge aktive stoffer i Cholib):

- Overfølsomhedsreaktioner (allergi) inklusive: hævelse af ansigt, tunge og svælg, som kan give åndedrætsbesvær (angioødem) (sjælden)
- en alvorlig allergisk reaktion, som forårsager åndedrætsbesvær eller svimmelhed (anafylaksi) (meget sjælden)
- overfølsomhedsreaktion over for Cholib med symptomer som: smerter eller inflammation (betændelseslignende reaktion) i led, inflammation i blodkar, usædvanligt mange blå mærker, frembrud på eller hævelse af huden, nældefeber, soleksem, feber, blussen, kortåndethed, utilpashed, lupuslignende sygdom (herunder udslæt, ledsygdomme og påvirkning af de hvide blodlegemer)
- kramper eller smertefulde, ømme eller svækkede muskler, muskelruptur - dette kan være tegn på inflammation eller nedbrydning af musklerne, hvilket kan give nyreskade eller medføre død
- mavesmerter - dette kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis)

- brystmerter og åndenød - dette kan være tegn på en blodprop i lungerne (lungeemboli)
- smerter i, rødme eller hævelse i benene - dette kan være tegn på en blodprop i benet (dyb venetrombose)
- gulfarvning af huden og det hvide i øjnene (gulsot) eller en stigning i leverenzymmer - dette kan være tegn på leverbetændelse (hepatitis og leversvigt)
- øget følsomhed af huden for sollys, sollamper og solarier
- udslæt som kan forekomme på huden eller sår i munden (likenoid lægemiddeleruptioner)

Hvis nogen af ovenstående alvorlige bivirkninger forekommer, skal du straks stoppe med at tage Cholib og kontakte lægen eller tage på nærmeste skadestue - du kan have brug for akut lægehjælp.

Nogle patienter har haft følgende bivirkninger, mens de tog Cholib, fenofibrat eller simvastatin:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- øget indhold af kreatinin (et stof, der udskilles af nyrerne) i blodet
- øget indhold af homocystein (for meget af denne aminosyre i blodet er forbundet med en højere risiko for sygdom i kranspulsåren, slagtilfælde og perifer karsygdom, selvom der ikke er fastlagt en bestemt årsagssammenhæng) i blodet

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- forhøjet antal blodplader
- forhøjede værdier ved blodprøver for leverfunktion (transaminaser)
- fordøjelsesproblemer (mavesmerter, kvalme, opkastning, diarré og luft i maven)
- infektion i de øvre luftveje

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- muskelproblemer
- galdesten
- udslæt, kløe, røde pletter på huden
- hovedpine
- seksuelle problemer

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- lavt antal røde blodlegemer (anæmi)
- følelsesløshed eller svækkelse i arme og ben
- forvirring
- svimmelhed
- udmattethed (asteni)
- forhøjet urinstof - (produceres af nyrerne) – vist ved prøver
- forhøjet gamma-glutamyltransferase – (produceres af nyrerne) – vist ved prøver
- forhøjet alkalisk fosfatase – (produceres af galdesystemet) – vist ved prøver
- forhøjet kreatinfosfokinase – (produceres af nyrerne) – vist ved prøver
- et fald i hæmoglobin (der transporterer ilten rundt i blodet) og hvide blodlegemer – vist ved prøver
- søvnbesvær
- dårlig hukommelse eller hukommelsestab
- hårtab
- forstoppelse
- dyspepsi
- sløret syn, nedsat syn

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter)

- gynækomasti (brystforstørrelse hos mænd)

Følgende bivirkninger er også rapporteret, men hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data (hyppigheden kendes ikke):

- alvorligt allergisk hududslæt med blærer
- galdestenskomplikationer såsom kolik, der skyldes sten i galdegangen, infektion i galdegangen eller galdeblæren
- diabetes mellitus
- manglende evne til at få rejsning
- føle sig deprimeret
- søvnforstyrrelser, inklusive mareridt
- særlig lungesygdom med vejrtrækningsbesvær (interstitiel lungesygdom)
- vedvarende muskelsvaghed
- stigning i glykosyleret hæmoglobin og blodsukker - (markører for blodsukkerkontrol ved diabetes mellitus) - vist ved prøver
- myasthenia gravis (en sygdom, der medfører generel muskelsvækkelse, herunder i nogle tilfælde de muskler du bruger, når du trækker vejret). Okulær myasteni (en sygdom, der medfører svækkelse af øjenmusklerne). Tal med lægen, hvis du oplever svækkelse i arme eller ben, som forværres efter aktivitetsperioder, dobbeltsyn eller hængende øjenlåg, synkebesvær eller åndenød.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke Cholib efter den udløbsdato, der står på kartonen og blisterkortet efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Cholib indeholder:**

Aktivt stof/aktive stoffer: fenofibrat og simvastatin. En tablet indeholder 145 mg fenofibrat og 40 mg simvastatin.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne:

Butylhydroxyanisol (E320), lactose monohydrat, natriumlaurilsulfat, stivelse; pregelatineret (majsstivelse), docusatnatrium, saccharose, citronsyremonohydrat (E330), hypromellose (E464), crospovidon (E1202), magnesiumstearat (E572), silicificeret mikrokrySTALLinsk cellulose (bestående af mikrokrySTALLinsk cellulose og kolloid vandfri silica), ascorbinsyre (E300).

Filmovertræk:

Poly(vinylalkohol); delvist hydrolyseret (E1203), titanidioxid (E171), talkum (E553b), lecithin (afledt fra sojabønne (E322)), xanthangummi (E415), jernoxid, rød (E172).

### Udseende og pakningsstørrelser

Oval, bikonveks, murstensrød, filmovertrukken tablet med skrånede kanter og 145/40 på den ene side. Tabletten måler i diameter ca. 19,3 × 9,3 mm og vejer 840 mg.

Tabletterne fås i kartoner med blisterkort, som indeholder 10, 30 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

#### Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

#### Fremstiller:

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### België/Belgique/Belgien

Viartis  
Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

#### Ireland

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

#### Norge

Viartis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

#### България

Майлан ЕООД  
Тел.: + 359 2 4455 400

#### Ísland

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

#### Österreich

Viartis Austria GmbH  
Tel: + 43 1 863 90

#### Česká republika

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

#### Italia

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

#### Polska

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

#### Danmark

Viartis ApS  
Tlf. +45 28 11 69 32

#### Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

#### Portugal

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

#### Deutschland

Viartis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

#### Latvija

Viartis SIA  
Tel: + 371 67 605 580

#### România

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

#### Eesti

Viartis OÜ

#### Lietuva

Viartis UAB

#### Slovenija

Viartis d.o.o.

Tel: + 372 6363052

**Ελλάδα**

Viatriis Hellas Ltd  
Τηλ.: +30 2100 100 002

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Viatriis Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 1 2350 599

Tel: +370 52 051 288

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatriis  
Tel/Tél: + 32 2 658 6100

**Magyarország**

Viatriis Healthcare Kft.  
Tel: +36 1 465 2100

**Malta**

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

**Nederland**

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

Tel: + 386 (0)123 63 180

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatriis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatriis AB  
Tel: +46 8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Ltd  
Tel: +353 18711600

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.