

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cholib 145 mg/20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 145 mg Fenofibrat und 20 mg Simvastatin.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette enthält 160,1 mg Lactose (als Monohydrat), 145 mg Sucrose, 0,7 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E 322) und 0,17 mg Gelborange S (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Ovale, beidseitig gewölbte, gelbbraune Filmtablette mit abgeschrägten Kanten und der Aufschrift „145/20“ auf einer Seite. Jede Tablette hat einen Durchmesser von ungefähr $19,3 \times 9,3$ mm und ein Gewicht von etwa 734 mg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cholib ist als Begleittherapie zu einer Diät und körperlicher Bewegung bei erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und gemischter Dyslipidämie indiziert, um die Triglyzeride abzusenken und die HDL-C-Spiegel zu erhöhen, wenn die LDL-C-Spiegel angemessen mit der entsprechenden Dosis der Simvastatin-Monotherapie eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die sekundären Ursachen der Hyperlipidämie, wie ein nicht eingestellter Typ-2-Diabetes mellitus, Hypothyreose, nephrotisches Syndrom, Dysproteinämie, obstruktive Lebererkrankung, pharmakologische Behandlung (mit z. B. oralen Östrogenen), Alkoholismus sollten adäquat behandelt werden, bevor eine Behandlung mit Cholib in Betracht gezogen wird. Zudem sollten die Patienten auf eine übliche cholesterin- und triglyzeridsenkende Diät gesetzt werden, die während der Behandlung fortgeführt werden sollte.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette pro Tag. Grapefruitsaft sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Das Ansprechen auf die Behandlung sollte mittels der Bestimmung der Blutlipidwerte (Gesamtcholesterin (GC), LDL-C, Triglyzeride (TG)) überwacht werden.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es wird die übliche Dosis empfohlen, außer bei Vorliegen einer verminderten Nierenfunktion mit geschätzter glomerulärer Filtrationsrate von < 60 ml/min/1,73 m², in welchem Fall Cholib kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Cholib ist kontraindiziert bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate von $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (siehe Abschnitt 4.3).

Cholib sollte bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate von 60 bis $89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Cholib wurde bisher nicht bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leber untersucht und ist daher in dieser Population kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Cholib darf bei Kindern und Jugendlichen im Alter von bis zu 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Begleitende Therapie

Bei Patienten, die mit Cholib gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, sollte die Dosis von Simvastatin 20 mg täglich nicht überschreiten. (Siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung

Jede Tablette sollte im Ganzen zusammen mit einem Glas Wasser geschluckt werden. Die Tabletten dürfen nicht zerstoßen oder zerkaut werden. Sie können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Erdnuss, Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe auch Abschnitt 4.4)
- Bekannte Photoallergie oder phototoxische Reaktion während der Behandlung mit Fibraten oder Ketoprofen
- Aktive Lebererkrankung oder anhaltende Erhöhung der Serum-Transaminasen mit unbekannter Genese
- Bekannte Erkrankung der Gallenblase
- Chronische oder akute Pankreatitis, mit Ausnahme einer akuten Pankreatitis infolge einer schweren Hypertriglyzeridämie
- Mittelschwere bis schwere Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)
- Begleitende Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (Wirkstoffe, die die AUC um das circa 5-Fache oder mehr erhöhen) (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Cobicistat-haltige Arzneimittel) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- Begleitende Anwendung von Gemfibrozil, Ciclosporin oder Danazol (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- Begleitende Anwendung von Glecaprevir/Pibrentasvir (siehe Abschnitt 4.5)
- Kinder und Jugendliche (im Alter unter 18 Jahren)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Anamnestisch bekannte Myopathie und/oder Rhabdomyolyse unter Statin- und/oder Fibrat-Behandlung oder bestätigte Erhöhung der Kreatinphosphokinase über 5 x oberer Normwert (upper limit of normal, ULN) unter einer vorausgehenden Statin-Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Muskel

Skelettmuskeltoxizität, einschließlich seltener Fälle von Rhabdomyolyse mit oder ohne Nierenversagen, wurde unter der Anwendung von lipidsenkenden Wirkstoffen wie Fibraten und Statinen berichtet. Das Risiko einer Myopathie unter Statinen und Fibraten steht bekanntermaßen mit der Dosierung jeder Komponente und den Eigenschaften des Fibrats in Zusammenhang.

Verringerte Transportproteinfunktion

Die verringerte Funktion der hepatischen OATP-Transportproteine kann die systemische Simvastatin-Exposition und das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse erhöhen. Die verminderte Funktion kann als Ergebnis einer Hemmung durch interagierende Arzneimittel (z. B. Ciclosporin) entstehen oder bei Patienten auftreten, die Träger des Genotyps SLCO1B1 c.521T>C sind.

Bei Patienten, die Träger des Genallels SLCO1B1 (c.521T>C) sind, welches für ein weniger aktives OATP1B1-Protein kodiert, ist die systemische Exposition von Simvastatin und das Risiko für eine Myopathie erhöht. Das Risiko einer durch hochdosiertes Simvastatin (80 mg) bedingten Myopathie liegt ohne Gentest im Allgemeinen bei 1 %. Basierend auf den Ergebnissen der SEARCH-Studie haben mit 80 mg behandelte Träger des homozygoten C-Allels (auch CC genannt) ein 15-prozentiges Risiko für eine Myopathie innerhalb eines Jahres, während das Risiko bei Trägern des heterozygoten C-Allel (CT) bei 1,5 % liegt. Das entsprechende Risiko liegt bei Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT) bei 0,3 % (siehe Abschnitt 5.2).

Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM)

In seltenen Fällen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Statinen über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM), eine autoimmune Myopathie, berichtet. Die Charakteristika einer IMNM sind proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte im Serum, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen; Nachweis von Antikörpern gegen HMG-CoA-Reduktase; Muskelbiopsie mit nekrotisierender Myopathie; Verbesserung mit Immunsuppressiva. Möglicherweise sind weitere neuromuskuläre und serologische Untersuchungen notwendig. Möglicherweise ist eine Behandlung mit Immunsuppressiva erforderlich. Vor Einleitung der Behandlung mit einem anderen Statin das Risiko für eine IMNM sorgfältig abwägen. Wenn eine Therapie mit einem anderen Statin eingeleitet wird, auf Anzeichen und Symptome einer IMNM überwachen.

Maßnahmen zur Verminderung des Risikos einer Myopathie durch Arzneimittelwechselwirkungen

Das Risiko einer Muskelttoxizität kann erhöht sein, wenn Cholib zusammen mit einem anderen Fibrat, Statin, Niacin, Fusidinsäure oder speziellen anderen Begleitsubstanzen angewendet wird (spezifische Wechselwirkungen siehe Abschnitt 4.5). Ärzte, die eine Kombinationstherapie mit Cholib und lipid-modifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nicotinsäure) oder Arzneimitteln mit Niacin in Betracht ziehen, sollten eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vornehmen und die Patienten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Muskelschmerz, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche überwachen, insbesondere in den ersten Monaten der Behandlung und bei einer Erhöhung der Dosis eines der Arzneimittel.

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei einer begleitenden Anwendung von Simvastatin und starken Inhibitoren von CYP 3A4 signifikant erhöht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Simvastatin ist ein Substrat des Brustkrebs-Resistenz-Protein(BCRP)-Efflux-Transporters. Die begleitende Anwendung von BCRP-hemmenden Arzneimitteln (z. B. Elbasvir und Grazoprevir) kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin und einem erhöhten Myopathierisiko führen; daher sollte eine Dosisanpassung von Simvastatin in Abhängigkeit von der verordneten Dosis in Betracht gezogen werden. Die begleitende Anwendung von Elbasvir und Grazoprevir mit Simvastatin wurde nicht untersucht; es sollte jedoch bei Patienten, die eine begleitende Behandlung mit elbasvir-

oder grazoprevirhaltigen Arzneimitteln erhalten, die Dosis von Simvastatin 20 mg täglich nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei hoher HMG-CoA-Reduktase-Hemmeraktivität im Plasma (d. h. erhöhte Simvastatin- und Simvastatinsäurespiegel im Plasma) besteht ein erhöhtes Myopathierisiko, das teilweise auf die Wechselwirkung von Arzneimitteln mit dem Simvastatin-Stoffwechsel und/oder den Transporterbahnen zurückzuführen ist (siehe Abschnitt 4.5).

Cholib darf nicht begleitend zu Fusidinsäure angewendet werden. Es wurde über Fälle von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, die ein Statin in Verbindung mit Fusidinsäure erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten, bei denen die systemische Anwendung von Fusidinsäure als notwendig erachtet wird, sollte die Statin-Behandlung für die Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure abgesetzt werden. Die Patienten sind anzuweisen, sofort ärztlichen Rat einzuholen, wenn bei ihnen Symptome von Muskelschwäche, Muskelschmerz oder Muskelempfindlichkeit auftreten.

Die Statin-Behandlung kann sieben Tage nach der letzten Dosis von Fusidinsäure erneut begonnen werden. In Ausnahmesituationen, in denen eine länger dauernde systemische Anwendung von Fusidinsäure erforderlich ist, z. B. zur Behandlung schwerer Infektionen, sollte eine Anwendung von Cholib begleitend zu Fusidinsäure nur nach Einzelfallprüfung erwogen und unter engmaschiger medizinischer Beobachtung durchgeführt werden.

Messung der Kreatinkinase

Die Kreatinkinase sollte nicht nach anstrengender körperlicher Bewegung oder bei Vorliegen einer plausiblen Alternativursache für einen erhöhten Kreatinkinasewert gemessen werden, da dies die Befundung des Wertes erschwert. Wenn die Kreatinkinasekonzentrationen zu Beginn signifikant erhöht sind ($> 5 \times \text{ULN}$), sollten die Spiegel zur Bestätigung der Ergebnisse innerhalb von 5 bis 7 Tagen erneut gemessen werden.

Vor der Behandlung

Alle Patienten, die mit der Behandlung beginnen oder deren Dosis von Simvastatin erhöht wird, sollten über das Risiko einer Myopathie aufgeklärt und angewiesen werden, nicht erklärbaren Muskelschmerz, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche umgehend zu berichten.

Vorsicht ist bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Rhabdomyolyse geboten. In den folgenden Situationen sollte vor Beginn der Behandlung der Kreatinkinasespiegel gemessen werden, um einen Ausgangswert für die spätere Referenz festzulegen:

- Ältere Personen (ab 65 Jahren)
- Weibliches Geschlecht
- Nierenfunktionsstörung
- Unkontrollierte Hypothyreose
- Hypoalbuminämie
- Erbliche Muskelerkrankungen in der somatischen- oder Familienanamnese
- Anamnestisch bekannte Muskeltoxizität unter einem Statin oder Fibrat
- Alkoholmissbrauch

In solchen Situationen sollte eine Nutzen-Risiko-Abwägung für die Behandlung erfolgen. Zudem wird eine klinische Überwachung empfohlen.

Zum Erhalt eines Ausgangswerts für die spätere Referenz sollten die Kreatinphosphokinasekonzentrationen gemessen werden. Zudem wird eine klinische Überwachung empfohlen.

Falls bei einem Patienten unter einer vorausgegangenen Behandlung mit einem Fibrat oder Statin eine Muskelerkrankung aufgetreten ist, sollte die Behandlung mit einem anderen Vertreter der

Wirkstoffklasse nur mit Vorsicht eingeleitet werden. Wenn die Kreatinkinasekonzentrationen zu Beginn signifikant erhöht sind ($> 5 \times \text{ULN}$), sollte nicht mit der Behandlung begonnen werden.

Wenn aus irgendeinem anderen Grund der Verdacht auf eine Myopathie besteht, sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Die Behandlung mit Cholib sollte einige Tage vor einem größeren elektiven Eingriff vorübergehend abgesetzt werden sowie beim Auftreten einer weiteren schweren Erkrankung oder eines größeren ungeplanten chirurgischen Eingriffs.

Hepatische Störungen

Bei einigen Patienten unter Simvastatin- oder Fenofibrat-Behandlung wurde von einem Anstieg der Transaminasespiegel berichtet. In der Mehrheit der Fälle waren diese Erhöhungen vorübergehender, leichter und asymptomatischer Natur und bedurften keines Absetzens der Behandlung.

Die Transaminasespiegel müssen vor Beginn der Behandlung, in den ersten 12 Monaten der Behandlung alle 3 Monate und anschließend in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Aufmerksamkeit ist bei Patienten geboten, bei denen es zu einem Anstieg der Transaminasespiegel kommt. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn die Spiegel der Aspartataminotransferase (AST), auch bekannt als Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT), und der Alaninaminotransferase (ALT), auch bekannt als Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT), auf $> 3 \times \text{ULN}$ ansteigen.

Wenn Symptome auftreten, die auf eine Hepatitis hinweisen (z. B. Ikterus, Pruritus) und die Diagnose durch Laboruntersuchungen bestätigt wird, sollte die Cholib-Behandlung abgebrochen werden.

Cholib sollte bei Patienten, die beträchtliche Mengen an Alkohol konsumieren, mit Vorsicht angewendet werden.

Pankreatitis

Pankreatitis wurde bei Patienten berichtet, die Fenofibrat einnehmen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Diesen Fällen kann ein Wirksamkeitsversagen bei Patienten mit schwerer Hypertriglyzeridämie, ein induzierter Anstieg der Pankreasenzyme oder ein sekundäres Phänomen, vermittelt durch Gallengangsteine oder Sludge-Bildung mit Verlegung des *Ductus choledochus*, zugrunde liegen.

Nierenfunktion

Cholib ist kontraindiziert bei mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3).

Cholib sollte bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate von 60 bis 89 ml/min/1,73 m² mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Reversible Erhöhungen des Serum-Kreatinins wurden bei Patienten berichtet, die Fenofibrat als Monotherapie oder in einer Kombinationstherapie mit Statinen erhielten. Die Erhöhungen des Kreatinins im Serum waren im Allgemeinen über den zeitlichen Verlauf stabil und es lagen keine Belege für einen weiteren Anstieg bei Langzeitbehandlung vor. Nach Absetzen der Behandlung neigten die Werte dazu auf die Ausgangsspiegel zurückzukehren.

In klinischen Studien trat bei 10 % der Patienten, die gleichzeitig mit Fenofibrat und Simvastatin behandelt wurden, ein Anstieg des Kreatinins gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 30 µmol/l auf, verglichen mit 4,4 % der Patienten unter Statin-Monotherapie. Unter den Patienten mit Kombinationstherapie kam es bei 0,3 % zu einem klinisch relevanten Anstieg des Kreatinins auf Werte von $> 200 \mu\text{mol/l}$.

Die Behandlung sollte unterbrochen werden, wenn der Kreatininspiegel 50 % über dem oberen Normwert liegt. Es wird empfohlen, die Kreatininwerte in den ersten 3 Monaten nach Einleitung der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen zu messen.

Interstitielle Lungenerkrankung

Über Fälle von interstitieller Lungenerkrankung wurde mit einigen Statinen und mit Fenofibrat berichtet, insbesondere bei Langzeitbehandlung (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Hauptsymptomen können Dyspnoe, nicht produktiver Husten und eine Verschlechterung des Allgemeinzustands (Ermüdung, Gewichtsverlust und Fieber) zählen. Bei Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung sollte die Behandlung mit Cholib abgesetzt werden.

Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass die Wirkstoffklasse der Statine die Blutglukosewerte erhöhen und bei einigen Patienten, mit hohem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes, eine Hyperglykämie eines Ausmaßes herbeiführen kann, die eine formelle Diabetesbehandlung vorsieht. Die Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine überwiegt dieses Risiko jedoch und sollte daher kein Grund für das Beenden einer Statin-Behandlung sein. Risikopatienten (Nüchternglukose 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², vermehrte Triglyzeride, Hypertonie) sollten sowohl klinisch als auch biochemisch gemäß den nationalen Leitlinien überwacht werden.

Venöse thromboembolische Ereignisse

In der FIELD-Studie wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der Lungenembolieinzidenz (0,7 % in der Placebo-Gruppe im Vergleich zu 1,1 % in der Fenofibrat-Gruppe; $p = 0,022$) und ein statistisch nicht signifikanter Anstieg der tiefen Beinvenenthrombose (unter Placebo 1,0 %, 48/4.900 Patienten) im Vergleich zu 1,4 % unter Fenofibrat (67/4.895) beobachtet; $p = 0,074$. Das erhöhte Risiko venöser thrombotischer Ereignisse kann mit dem erhöhten Homozysteinspiegel, einem Risikofaktor für Thrombosen, und anderen unbekanntem Faktoren in Zusammenhang stehen. Die klinische Bedeutung hiervon ist unklar. Daher sollte bei Patienten mit anamnestisch bekannter Lungenembolie mit Vorsicht vorgegangen werden.

Myasthenia gravis

In wenigen Fällen wurde berichtet, dass Statine eine Myasthenia gravis oder eine Verschlechterung einer bereits bestehenden Myasthenia gravis oder okulärer Myasthenie auslösen. (siehe Abschnitt 4.8). Cholib sollte bei einer Verschlimmerung der Symptome abgesetzt werden. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

Sonstige Bestandteile

Da dieses Arzneimittel Lactose enthält, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption es nicht einnehmen.

Da dieses Arzneimittel Sucrose enthält, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrose-Isomaltase-Mangel es nicht einnehmen.

Dieses Medikament enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis und gilt daher als praktisch „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält Gelborange S (E 110), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Cholib durchgeführt.

Relevante Wechselwirkungen bei Monotherapien

Inhibitoren des CYP 3A4

Simvastatin ist ein Substrat des Cytochroms P450 3A4.

Zu möglichen Wechselwirkungen mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern können mehrere Mechanismen beitragen. Arzneimittel oder pflanzliche Mittel, die bestimmte Enzyme (z. B. CYP3A4) und/oder Transporterbahnen (z. B. OATP1B) hemmen, können die Plasmakonzentrationen von

Simvastatin- und Simvastatinsäure erhöhen und zu einem erhöhten Risiko für Myopathie/Rhabdomyolyse führen.

Starke Inhibitoren des Cytochroms P450 3A4 erhöhen das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse, und zwar durch den Anstieg der Konzentration der HMG-CoA-Reduktase und der damit einhergehenden inhibitorischen Aktivität im Plasma während der Simvastatin-Behandlung. Zu solchen Inhibitoren zählen Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Nelfinavir), Cobicistat und Nefazodon.

Eine Kombination mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Nelfinavir), Cobicistat, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Sollte die Behandlung mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin unumgänglich sein, muss die Cholib-Behandlung für die Dauer der Therapie unterbrochen werden. Vorsicht ist bei der kombinierten Anwendung von Cholib mit bestimmten anderen, weniger starken CYP 3A4-Inhibitoren geboten: Fluconazol, Verapamil oder Diltiazem (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Für weitere Informationen zu möglichen Wechselwirkungen mit Simvastatin und/oder mögliche Enzym- oder Transporterveränderungen sowie möglichen Anpassungen von Dosis und Anwendungsregimen sind die Verschreibungsinformationen aller gleichzeitig angewendeter Arzneimittel zu beachten.

Danazol

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei begleitender Anwendung von Danazol und Simvastatin erhöht. Bei Patienten, die Danazol einnehmen, sollte die Dosis von Simvastatin 10 mg täglich nicht überschreiten. Daher ist die Anwendung von Cholib begleitend zu Danazol kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ciclosporin

Das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse ist bei begleitender Anwendung von Ciclosporin und Simvastatin erhöht. Wenngleich der Mechanismus noch nicht gänzlich verstanden wird, hat Ciclosporin eine Erhöhung der Plasmaexposition (AUC) gegenüber der Simvastatinsäure gezeigt, unter anderem vermutlich aufgrund der Inhibition von CYP 3A4 und des OATP-1B1-Transporters. Da bei Patienten, die Ciclosporin einnehmen, die Dosis von Simvastatin 10 mg täglich nicht überschreiten sollte, ist die *Anwendung* von Cholib begleitend zu Ciclosporin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Amiodaron, Amlodipin, Diltiazem und Verapamil

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei begleitender Anwendung von Amiodaron, Amlodipin, Diltiazem oder Verapamil und Simvastatin 40 mg pro Tag erhöht.

In einer klinischen Studie wurde eine Myopathie bei 6 % der Patienten berichtet, die Simvastatin 80 mg und Amiodaron erhielten, im Vergleich zu 0,4 % der Patienten, die eine Monotherapie mit Simvastatin 80 mg erhielten.

Die begleitende Anwendung von Amlodipin und Simvastatin führte zu einem 1,6-fachen Anstieg der Simvastatinsäure-Exposition.

Die begleitende Anwendung von Diltiazem und Simvastatin führte zu einem 2,7-fachen Anstieg der Exposition gegenüber Simvastatinsäure, vermutlich aufgrund der Inhibition von CYP 3A4.

Die begleitende Anwendung von Verapamil und Simvastatin führte zu einem 2,3-fachen Anstieg der Simvastatinsäure-Exposition im Plasma, unter anderem vermutlich aufgrund der Inhibition von CYP 3A4.

Daher sollte bei Patienten, die Amiodaron, Amlodipin, Diltiazem oder Verapamil anwenden, die Dosis von Cholib 145 mg/20 mg täglich nicht überschreiten.

Inhibitoren des Brustkrebs-Resistenz-Proteins (BCRP)

Die begleitende Anwendung von BCRP-hemmenden Arzneimitteln, einschließlich Arzneimittel, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin und einem erhöhten Myopathierisiko führen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Andere Statine und Fibrate

Gemfibrozil erhöht die AUC von Simvastatinsäure um das 1,9-Fache, vermutlich aufgrund der Inhibition des Glucuronidierungspfad. Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei der begleitenden Anwendung von Gemfibrozil und Simvastatin signifikant erhöht. Das Risiko einer Rhabdomyolyse ist auch bei Patienten erhöht, die begleitend andere Fibrate oder Statine erhalten. Entsprechend ist die Anwendung von Cholib begleitend zu Gemfibrozil, anderen Fibraten oder Statinen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Niacin (Nicotinsäure)

Fälle von Myopathie/Rhabdomyolyse wurden mit der begleitenden Anwendung von Statinen und Niacin (Nicotinsäure) in lipid-modifizierenden Dosierungen (≥ 1 g/Tag) in Zusammenhang gebracht, in dem Wissen, dass Niacin und Statine auch bei alleiniger Anwendung zu Myopathie führen können.

Ärzte, die eine Kombinationstherapie mit Cholib und lipid-modifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nicotinsäure) oder Arzneimitteln mit Niacin in Betracht ziehen, sollten eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vornehmen und die Patienten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Muskelschmerz, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche überwachen, insbesondere in den ersten Monaten der Behandlung und bei einer Erhöhung der Dosis eines der Arzneimittel.

Fusidinsäure

Das Risiko einer Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse kann bei der systemischen Anwendung von Fusidinsäure begleitend zu einer Statin-Behandlung erhöht sein. Die begleitende Anwendung dieser Arzneimittel kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen der beiden Wirkstoffe führen. Der Mechanismus hinter dieser Interaktion (ob von Natur aus pharmakodynamisch, pharmakokinetisch oder beides) ist bisher nicht bekannt. Es wurde über Fälle von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, die diese Kombination erhielten.

Wenn eine Behandlung mit Fusidinsäure notwendig ist, sollte die Cholib-Behandlung für die Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure abgesetzt werden. (Siehe auch Abschnitt 4.4).

Grapefruitsaft

Grapefruitsaft hemmt CYP 3A4. Die Einnahme von großen Mengen an Grapefruitsaft (mehr als 1 Liter pro Tag) und Simvastatin führte zu einem 7-fachen Anstieg der Simvastatinsäure-Exposition im Plasma. Die Einnahme von 240 ml Grapefruitsaft am Morgen und von Simvastatin am Abend führte ebenfalls zu einem 1,9-fachen Anstieg der Simvastatinsäure-Exposition im Plasma. Der Konsum von Grapefruitsaft während der Behandlung mit Cholib sollte daher vermieden werden.

Colchicin

Es liegen Berichte über Myopathien und Rhabdomyolysen bei begleitender Anwendung von Colchicin und Simvastatin an Patienten mit Niereninsuffizienz vor. Bei Anwendung von Colchicin und Cholib an diese Patienten wird daher zu einer engmaschigen klinischen Überwachung geraten.

Vitamin-K-Antagonisten

Fenofibrat und Simvastatin verstärken die Wirkungen von Vitamin-K-Antagonisten und können das Blutungsrisiko erhöhen. Es wird empfohlen, die Dosis dieser oralen Antikoagulanzen zu Beginn der Behandlung um etwa ein Drittel zu reduzieren und anschließend nach Bedarf sukzessive anzupassen (gemäß INR-Kontrolle [international normalised ratio]). Der INR-Wert sollte vor Beginn der Behandlung mit Cholib ermittelt werden, und ausreichend häufig während der frühen Behandlung, um eine signifikante Veränderung des INR-Werts sicher ausschließen zu können. Sobald ein stabiler INR-Wert dokumentiert wurde, kann die Kontrolle in den zeitlichen Abständen erfolgen, die üblicherweise für Patienten unter diesen oralen Antikoagulanzen empfohlen werden. Bei einer

Veränderung oder dem Absetzen der Cholib-Dosis sollte dieses Verfahren wiederholt werden. Die Cholib-Behandlung wurde bei Patienten, die keine Antikoagulanzen einnehmen, nicht mit Blutungen assoziiert.

Glitazone

Bei der begleitenden Anwendung von Fenofibrat und Glitazonen wurde über einige Fälle von reversibler paradoxer Reduktion des HDL-C berichtet. Entsprechend wird empfohlen, HDL-C bei begleitender Anwendung von Cholib und einem Glitazon zu überwachen und eine der Behandlungen abubrechen, wenn das HDL-C auf einen zu niedrigen Wert abfällt.

Rifampicin

Rifampicin ist ein starker Induktor des CYP 3A4, der den Simvastatin-Metabolismus beeinträchtigt, sodass es bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit Rifampicin (z. B. im Rahmen der Tuberkulosebehandlung) zu einem Wirksamkeitsverlust von Simvastatin kommen kann. Bei normalgesunden Probanden war die Simvastatinsäure-Exposition im Plasma bei begleitender Anwendung von Rifampicin um 93% herabgesetzt.

Wirkungen auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Fenofibrat und Simvastatin sind keine Inhibitoren oder Induktoren des CYP 3A4. Entsprechend wird nicht davon ausgegangen, dass Cholib die Plasmakonzentrationen von Substanzen beeinflusst, die über CYP 3A4 metabolisiert werden.

Fenofibrat und Simvastatin sind keine Inhibitoren von CYP 2D6, CYP 2E1 oder CYP 1A2. Fenofibrat ist ein schwacher bis mäßiger Inhibitor des CYP 2C9 und ein schwacher Inhibitor von CYP 2C19 und CYP 2A6.

Patienten, die Cholib begleitend zu Arzneimitteln erhalten, die durch CYP 2C19, CYP 2A6 oder insbesondere durch CYP 2C9 metabolisiert werden und einen engen therapeutischen Bereich besitzen, sollten sorgfältig überwacht werden und, falls erforderlich, wird eine Dosisanpassung dieser Arzneimittel empfohlen.

Wechselwirkungen zwischen Simvastatin und Fenofibrat

Die Auswirkungen der wiederholten Anwendung von Fenofibrat auf die Pharmakokinetik von Simvastatin bei Einmal- oder Mehrfachanwendung wurden in zwei kleinen Studien (n = 12) und im Anschluss in einer größeren Studie (n = 85) an gesunden Probanden untersucht.

In einer Studie war die AUC von Simvastatinsäure (SVA), einem wichtigen aktiven Metaboliten von Simvastatin, um 42% (90%-KI 24%-56%) verringert, wenn eine Einmalanwendung von 40 mg Simvastatin zusammen mit der wiederholten Anwendung von Fenofibrat 160 mg erfolgte. In der anderen Studie (Bergman *et al.*, 2004) führte die Mehrfachanwendung von sowohl 80 mg Simvastatin als auch 160 mg Fenofibrat zu einer Verringerung der AUC von SVA um 36% (90%-KI 30%-42%). In der größeren Studie wurde eine Reduktion der AUC von SVA um 21% (90%-KI 14%-27%) beobachtet, wenn Simvastatin 40 mg und Fenofibrat 145 mg wiederholt zusammen am Abend angewendet wurden. Dies unterschied sich nicht signifikant von der Verringerung der Simvastatinsäure-AUC um 29% (90%-KI 22%-35%) bei kombinierter Anwendung mit einem Abstand von 12 Stunden: Simvastatin 40 mg am Abend und Fenofibrat 145 mg am Morgen.

Ob Fenofibrat eine Wirkung auf andere aktive Metaboliten von Simvastatin hat, wurde nicht untersucht.

Der genaue Mechanismus hinter dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Die verfügbaren klinischen Daten haben keinen signifikanteren Unterschied bei der Reduktion des LDL-C gegenüber der LDL-C-Kontrolle durch eine Simvastatin-Monotherapie zu Beginn der Behandlung gezeigt.

Die wiederholte Anwendung von 40 mg oder 80 mg Simvastatin, die höchste zugelassene Dosis, wirkte sich nicht auf die Plasmakonzentrationen der Fenofibrinsäure unter steady-state-Bedingungen aus.

Die Verschreibungsempfehlungen für interagierende Substanzen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.3).

Interagierende Substanzen	Verschreibungsempfehlungen
Starke CYP 3A4-Inhibitoren: Itraconazol Ketoconazol Fluconazol Posaconazol Erythromycin Clarithromycin Telithromycin HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Nelfinavir) Nefazodon Cobicistat	Kontraindiziert mit Cholib
Danazol Ciclosporin	Kontraindiziert mit Cholib
Gemfibrozil, andere Statine und Fibrate	Kontraindiziert mit Cholib
Amiodaron Verapamil Diltiazem Amlodipin	Dosis von einer Tablette Cholib 145 mg/20 mg täglich nicht überschreiten, es sei denn, der klinische Nutzen überwiegt das Risiko
Elbasvir Grazoprevir	Die Dosis von Cholib 145 mg/20 mg täglich nicht überschreiten
Glecaprevir Pibrentasvir	Kontraindiziert mit Cholib
Niacin (Nicotinsäure) ≥ 1 g/Tag	Anwendung mit Cholib vermeiden, es sei denn, der klinische Nutzen überwiegt das Risiko. Patienten auf jegliche Anzeichen und Symptome von Muskelschmerz, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche überwachen
Fusidinsäure	Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden. Eine zeitweise Unterbrechung der Cholib-Behandlung ist in Betracht zu ziehen
Grapefruitsaft	Konsum bei Einnahme von Cholib vermeiden
Vitamin-K-Antagonisten	Anpassung der Dosis dieser oralen Antikoagulanzen gemäß INR-Kontrolle
Glitazone	Überwachung des HDL-C und Abbruch einer der Behandlungen (Glitazon oder Cholib), wenn HDL-C auf einen zu niedrigen Wert abfällt

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Cholib

Da Simvastatin während der Schwangerschaft kontraindiziert ist (siehe nachstehend), ist auch Cholib während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fenofibrat

Bisher liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Fenofibrat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben embryotoxische Wirkungen bei Dosen im Bereich der maternalen Toxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Demzufolge sollte Fenofibrat in der Schwangerschaft nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Beurteilung angewendet werden.

Simvastatin

Simvastatin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Die Sicherheit bei Schwangeren wurde nicht untersucht. Die Behandlung der Mutter mit Simvastatin kann die fetalen Spiegel an Mevalonat, einer Vorstufe in der Cholesterinbiosynthese, verringern. Aus diesen Gründen darf Simvastatin nicht bei Frauen angewendet werden, die schwanger sind, eine Schwangerschaft beabsichtigen oder vermuten, schwanger zu sein. Die Behandlung mit Simvastatin muss für die Dauer der Schwangerschaft unterbrochen werden oder so lange, bis festgestellt wurde, dass die Frau nicht schwanger ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fenofibrat, Simvastatin und/oder ihre Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Daher ist Cholib während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Im Tier wurden reversible Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Bisher liegen keine klinischen Erfahrungen zur Fertilität bei der Anwendung von Cholib vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fenofibrat hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nach Markteinführung von Simvastatin wurde in seltenen Fällen von Schwindelgefühl berichtet. Diese Nebenwirkung ist bei dem Führen von Fahrzeugen oder dem Bedienen von Maschinen unter Cholib-Behandlung zu berücksichtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) während der Cholib-Behandlung sind erhöhte Werte an Kreatinin im Blut, Infektionen der oberen Atemwege, erhöhte Thrombozytenzahl, Gastroenteritis und erhöhte Alaninaminotransferasespiegel.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In vier doppelblinden klinischen Studien mit einer Dauer von 24 Wochen erhielten 1.237 Patienten eine Behandlung mit Fenofibrat begleitend zu Simvastatin. In einer gepoolten Analyse mit diesen vier Studien betrug der Anteil der Studienabbrüche aufgrund von während der Behandlung aufgetretener Nebenwirkungen 5,0 % (51 von 1.012 Studienteilnehmern) nach 12-wöchiger Behandlung mit Fenofibrat und Simvastatin 145 mg/20 mg täglich und 1,8 % (4 von 225 Studienteilnehmern) nach 12-wöchiger Behandlung mit Fenofibrat und Simvastatin 145 mg/40 mg täglich.

Die während der Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen, die für Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Fenofibrat und Simvastatin gemeldet wurden, sind nachfolgend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Die Nebenwirkungen von Cholib decken sich mit denen, die zu den zwei Wirkstoffen bekannt sind: Fenofibrat und Simvastatin.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen wird Folgendes zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nebenwirkungen, die bei der begleitenden Anwendung von Fenofibrat und Simvastatin (Cholib) beobachtet wurden:

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege, Gastroenteritis	häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytenzahl erhöht	häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Alaninaminotransferase erhöht	häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Dermatitis und Ekzeme	gelegentlich
Untersuchungen	Kreatinin im Blut erhöht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	sehr häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kreatinin im Blut erhöht: Bei 10 % der Patienten zeigte sich gegenüber dem Ausgangswert ein Kreatininanstieg von mehr als 30 µmol/l bei gleichzeitiger *Anwendung* von Fenofibrat und Simvastatin, im Vergleich zu 4,4 % bei einer Statin-Monotherapie. Unter den Patienten mit Kombinationstherapie kam es bei 0,3 % zu einem klinisch relevanten Anstieg des Kreatinins auf Werte von ≥ 200 µmol/l.

Zusätzliche Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen der Festdosiskombination

Weitere, mit der Anwendung von Simvastatin- oder Fenofibrat-haltigen Arzneimitteln assoziierte Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach dem Inverkehrbringen beobachtet wurden und gegebenenfalls mit Cholib auftreten können, sind nachfolgend aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien beruhen auf den für Simvastatin und Fenofibrat vorliegenden Informationen aus den in der EU verfügbaren Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen (Fenofibrat)	Nebenwirkungen (Simvastatin)	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hämoglobin erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt		selten
		Anämie	selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit		selten
		Anaphylaxie	sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Diabetes mellitus****	nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	sehr selten
		Schlafstörung, einschließlich Alpträumen, Depression	nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		gelegentlich
		Parästhesie, Schwindelgefühl, periphere Neuropathie	selten
		Gedächtnis beeinträchtigt/ Gedächtnisverlust	selten
		Myasthenia gravis	nicht bekannt
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung	selten
		Okuläre Myasthenie	nicht bekannt

Systemorganklasse	Nebenwirkungen (Fenofibrat)	Nebenwirkungen (Simvastatin)	Häufigkeit
Gefäßerkrankungen	Thromboembolie (Lungenembolie, tiefe Beinvenenthrombose)*		gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Interstitielle Lungenerkrankung	nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastrointestinale klinische Zeichen und Symptome (Abdominalschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Flatulenz)		häufig
	Pankreatitis*		gelegentlich
		Obstipation, Dyspepsie	selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasen erhöht		häufig
	Cholelithiasis		gelegentlich
	Komplikationen der Cholelithiasis (z. B. Cholezystitis, Cholangitis, Gallenkolik usw.)		nicht bekannt
		Gamma-Glutamyltransferase erhöht	selten
		Hepatitis/Ikterus Leberversagen	sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Schwere kutane Reaktionen (z. B. Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Epidermolysis acuta toxica etc.)		nicht bekannt
	Hautallergie (z. B. Ausschlag, Pruritus, Urtikaria)		gelegentlich
	Alopezie		selten
	Lichtempfindlichkeitsreaktionen		selten
		Übersensibilitäts-syndrom***	selten
		Lichenoide Arzneimittlexantheme	sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Affektionen der Muskeln (z. B. Myalgie, Myositis, Muskelspasmen und Muskelschwäche)		gelegentlich
	Rhabdomyolyse mit oder ohne Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4)		selten
		Myopathie** Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)	selten
		Tendinopathie	nicht bekannt
		Muskelriss	sehr selten
	sexuelle Funktionsstörung		gelegentlich

Systemorganklasse	Nebenwirkungen (Fenofibrat)	Nebenwirkungen (Simvastatin)	Häufigkeit
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Erektionsstörung	nicht bekannt
		Gynäkomastie	sehr selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort		Asthenie	selten
Untersuchungen	Homozysteinspiegel im Blut erhöht (siehe Abschnitt 4.4)*****		sehr häufig
	Blutharnstoff erhöht		selten
		Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	selten
		Kreatinphosphokinase-spiegel im Blut erhöht	selten
		Glykosyliertes Hämoglobin erhöht	nicht bekannt
		Glukose im Blut erhöht	nicht bekannt

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Pankreatitis

* In der FIELD-Studie, einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 9.795 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wurde ein statistisch signifikanter Anstieg von Pankreatitisfällen bei Patienten in der Fenofibrat-Gruppe beobachtet, im Vergleich zu den Patienten in der Placebo-Gruppe (0,8 % im Vergleich zu 0,5 %; p = 0,031).

Thromboembolie

In der FIELD-Studie wurde auch ein statistisch signifikanter Anstieg der Lungenembolieinzidenz (0,7 % [32/4.900 Patienten] in der Placebo-Gruppe im Vergleich zu 1,1 % [53/4.895 Patienten] in der Fenofibrat-Gruppe; p = 0,022) und ein statistisch nicht signifikanter Anstieg der tiefen Beinvenenthrombose (1,0 % unter Placebo [48/4.900 Patienten] im Vergleich zu 1,4 % unter Fenofibrat [67/4.895 Patienten]; p = 0,074) berichtet.

Myopathie

** In einer klinischen Studie trat Myopathie bei Patienten, die mit Simvastatin 80 mg/Tag behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit 20 mg/Tag behandelt wurden, häufig auf (1,0 % im Vergleich zu 0,02 %).

Übersensibilitätssyndrom

*** Ein offensichtliches Übersensibilitätssyndrom, mit einigen der folgenden Merkmale, wurde selten berichtet: Angioödem, Lupus-ähnliches Syndrom, Polymyalgie rheumatica, Dermatomyositis, Vaskulitis, Thrombozytopenie, Eosinophilie, erhöhte Blutkörperchensenkungsrates (ESR), Arthritis und Arthralgie, Urtikaria, Photosensitivität, Fieber, Hitzegefühl, Dyspnoe und Unwohlsein.

Diabetes mellitus

**** Diabetes mellitus: Risikopatienten (Nüchternblutglukose 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², vermehrte Triglyzeride, Hypertonie) sollten sowohl klinisch als auch biochemisch gemäß den nationalen Leitlinien überwacht werden.

Homozysteinspiegel im Blut erhöht

***** In der FIELD-Studie betrug der durchschnittliche Anstieg des Homozysteinspiegels im Blut der Patienten, die mit Fenofibrat behandelt wurden, 6,5 µmol/l und ging nach Absetzen der Fenofibrat-Behandlung wieder zurück.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Cholib

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Bei Verdacht auf eine Überdosierung sollte eine bedarfsgerechte symptomatische Behandlung und die jeweils geeigneten unterstützenden Maßnahmen bereitgestellt werden.

Fenofibrat

Bislang liegen nur Einzelfallmeldungen zu einer Überdosierung von Fenofibrat vor. Bei der Mehrheit der Fälle wurden keine Symptome einer Überdosierung berichtet. Fenofibrat kann nicht durch Hämodialyse aus dem Körper entfernt werden.

Simvastatin

Bisher wurden einige wenige Fälle einer Überdosierung von Simvastatin berichtet. Die größte eingenommene Dosis betrug 3,6 g. Alle Patienten erholten sich komplikationslos. Es gibt keine spezielle Behandlung für den Fall einer Überdosierung. In diesem Fall sollten symptomatische und unterstützende Maßnahmen Anwendung finden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10BA04

Wirkmechanismus

Fenofibrat

Fenofibrat ist ein Fibrinsäureabkömmling, dessen lipid-modifizierenden Wirkungen beim Menschen über die Aktivierung des *Peroxisome-Proliferator-Activated-Receptor* vom Typ Alpha (PPAR α) vermittelt werden.

Durch die Aktivierung von PPAR α regt Fenofibrat die Produktion von Lipoproteinlipase an und verringert die Produktion von Apoprotein CIII. Zudem induziert die Aktivierung von PPAR α auch einen Anstieg der Synthese der Apoproteine AI und AII.

Simvastatin

Simvastatin, ein inaktives Lacton, wird in der Leber zu der entsprechenden aktiven Form der Beta-Hydroxysäure hydrolysiert, welche eine starke inhibitorische Wirkung gegenüber der HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Reduktase) besitzt. Dieses Enzym katalysiert die Umsetzung von HMG-CoA zu Mevalonat, einem frühen und geschwindigkeitsbegrenzenden Schritt in der Biosynthese des Cholesterins.

Cholib

Cholib enthält Fenofibrat und Simvastatin, welche unterschiedliche Wirkungsweisen besitzen (siehe oben).

Pharmakodynamische Wirkungen

Fenofibrat

Studien mit Fenofibrat zu Lipoprotein-Fractionen zeigen Verringerungen der LDL-C- und VLDL-C-Spiegel. Die HDL-C-Spiegel steigen häufig an. Die LDL- und VLDL-Triglyzeride werden gesenkt. Die Gesamtwirkung ist ein Rückgang des Verhältnisses von Very-Low- und Low-Density-Lipoproteinen zu High-Density-Lipoproteinen.

Fenofibrat hat eine urikosurische Wirkung mit einer Verringerung der Harnsäurespiegel um circa 25 %.

Simvastatin

Es wurde gezeigt, dass Simvastatin sowohl normale als auch erhöhte LDL-C-Konzentrationen senken kann. LDL wird aus dem Very-Low-Density-Lipoprotein (VLDL) gebildet und vorrangig durch den hochaffinen LDL-Rezeptor abgebaut. Der Mechanismus hinter der LDL-senkenden Wirkung von Simvastatin umfasst möglicherweise sowohl die Reduktion der Konzentration an VLDL-Cholesterin (VLDL-C) als auch die Induktion des LDL-Rezeptors, was zu einer verringerten Produktion und einem gesteigerten Abbau von LDL-C führt. Auch die Konzentration an Apolipoprotein B fällt während der Behandlung mit Simvastatin erheblich. Darüber hinaus bewirkt Simvastatin auch einen moderaten Anstieg des HDL-C und eine moderate Abnahme der Plasmatriglyzeride. Durch diese Veränderungen verringert sich das Verhältnis von Gesamtcholesterin (GC) zu HDL-Cholesterin und von LDL-Cholesterin zu HDL-Cholesterin.

Cholib

Die jeweiligen Wirkungen von Simvastatin und Fenofibrat ergänzen sich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Cholib

Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms wurden vier Pivotalstudien durchgeführt. Insgesamt 7.583 Studienteilnehmer mit gemischter Dyslipidämie traten in eine 6-wöchige Statin-Einleitungsphase ein. Von diesen Studienteilnehmern wurden 2.474 Teilnehmer randomisiert einer 24-wöchigen Behandlung zugewiesen; 1.237 Teilnehmer erhielten eine Kombinationstherapie aus Fenofibrat und Simvastatin und 1.230 Teilnehmer erhielten eine Statin-Monotherapie, alle jeweils am Abend angewendet.

Verwendete Statine und Dosierungen:

		Woche 0 bis Woche 12		Woche 12 bis Woche 24	
Studie	6-wöchige Statin-Einleitung	Statin-Monotherapie	Fenofibrat/Simvastatin in Kombination	Statin-Monotherapie	Fenofibrat/Simvastatin in Kombination
0501	Simvastatin 20 mg	Simvastatin 40 mg	Simvastatin 20 mg	Simvastatin 40 mg	Simvastatin 40 mg
0502	Simvastatin 40 mg	Simvastatin 40 mg	Simvastatin 40 mg	Simvastatin 40 mg	Simvastatin 40 mg
0503	Atorvastatin 10 mg	Atorvastatin 10 mg	Simvastatin 20 mg	Atorvastatin 20 mg	Simvastatin 40 mg
0504	Pravastatin 40 mg	Pravastatin 40 mg	Simvastatin 20 mg	Pravastatin 40 mg	Simvastatin 40 mg

Cholib 145/40

Die Studie 0502 untersuchte eine konstante Dosierung der Kombination aus Fenofibrat und Simvastatin gegenüber einer Statin-Vergleichssubstanz über die 24-wöchige doppelblinde Phase. Der primäre Wirksamkeitsparameter war die Überlegenheit der Kombination aus 145 mg Fenofibrat und 40 mg Simvastatin gegenüber 40 mg Simvastatin allein im Hinblick auf die Abnahme der Triglyzeride (TG) und des LDL-C und den Anstieg des HDL-C in Woche 12.

Sowohl nach 12 Wochen als auch nach 24 Wochen war die Kombination aus Fenoffibrat 145 mg und Simvastatin 40 mg (F145/S40) der alleinigen Anwendung von Simvastatin 40 mg (S40) hinsichtlich der Abnahme von TG und dem Anstieg von HDL-C überlegen.

Eine Überlegenheit in der Reduktion des LDL-C konnte für die Kombination F145/S40 im Vergleich zu S40 nur in Woche 24 gezeigt werden, beginnend mit einer statistisch nicht signifikanten zusätzlichen Reduktion des LDL-C um 1,2 % in Woche 12 bis zur statistisch signifikanten Verringerung um 7,2 % in Woche 24.

Prozentuale Veränderung von TG, LDL-C und HDL-C von Studienbeginn bis Woche 12 und 24				
Gesamtgruppe der Probanden (Full Analysis Set)				
Lipidparameter	Feno 145 + Simva 40 (n = 221)	Simva 40 (n = 219)	Therapievergleich*	p-Wert
Nach 12 Wochen	Veränderung Mittelwert (SA) in %			
TG	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
LDL-C	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
HDL-C	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
Nach 24 Wochen	Veränderung Mittelwert (SA) in %			
TG	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
LDL-C	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
HDL-C	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

*Der Therapievergleich besteht in der Darstellung des Unterschieds zwischen den LS-Mittelwerten für Feno 145 + Simva 40 und Simva 40 sowie den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen.

Die Auswirkungen auf die relevanten biologischen Parameter nach 24 Wochen sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Die Kombination F145/S40 war bei allen Parametern, mit Ausnahme des Anstiegs von Apo AI, statistisch signifikant überlegen.

Kovarianzanalyse (ANCOVA) der prozentualen Veränderung von GC, Nicht-HDL-C, Apo AI, Apo B, Apo B/Apo AI und Fibrinogen von Studienbeginn bis Woche 24 – Gesamtgruppe der Probanden (Full Analysis Set)					
Parameter	Behandlungsgruppe	N	Mittelwerte (SA)*	Therapievergleich*	p-Wert
GC (mmol/l)	Feno 145 +	213	-4,95 (18,59)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
	Simva 40 Simva 40	203	1,69 (20,45)		
Nicht-HDL-C (mmol/l)	Feno 145 +	213	-7,62 (23,94)	-10,33 (-14,94; -5,72)	<0,001
	Simva 40 Simva 40	203	2,52 (26,42)		
Apo AI (g/l)	Feno 145 +	204	5,79 (15,96)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084
	Simva 40 Simva 40	194	4,02 (13,37)		
Apo B (g/l)	Feno 145 +	204	-2,95 (21,88)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
	Simva 40	194	6,04 (26,29)		

Kovarianzanalyse (ANCOVA) der prozentualen Veränderung von GC, Nicht-HDL-C, Apo AI, Apo B, Apo B/Apo AI und Fibrinogen von Studienbeginn bis Woche 24 – Gesamtgruppe der Probanden (Full Analysis Set)					
Parameter	Behandlungsgruppe	N	Mittelwerte (SA)*	Therapievergleich*	p-Wert
	Simva 40				
Apo B/Apo AI	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
Fibrinogen* (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

*Der Therapievergleich besteht in der Darstellung des Unterschieds zwischen den LS-Mittelwerten für Feno 145 + Simva 40 und Simva 40 sowie den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen. LS: Least Squares; SA: Standardabweichung

Cholib 145/20

Die Studie 0501 untersuchte zwei verschiedene Dosierungen der Kombination aus Fenofibrat und Simvastatin gegenüber Simvastatin 40 mg über eine doppelblinde Phase von 24 Wochen. Der primäre Wirksamkeitsparameter war die Überlegenheit der Kombination Fenofibrat 145 mg und Simvastatin 20 mg im Vergleich zu Simvastatin 40 mg in Bezug auf die TG-Abnahme und den HDL-C-Anstieg sowie die Nichtunterlegenheit bei der LDL-C-Abnahme in Woche 12.

Prozentuale Veränderung von Studienbeginn bis Woche 12 Gesamtgruppe der Probanden (Full Analysis Set)				
Parameter	Feno 145 + Simva 20 (n = 493) Mittelwert (SA)	Simva 40 (n = 505) Mittelwert (SA)	Therapievergleich*	p-Wert
TG (mmol/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
LDL-C (mmol/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	NA
HDL-C (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
GC (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Nicht-HDL-C (mmol/l)	-9,79 (21,32)	-9,79 (20,14)	-0,11 (-2,61; 2,39)	0,931
Apo AI (g/l)	3,97 (13,15)	0,94 (13,03)	2,98 (1,42; 4,55)	<0,001
Apo B (g/l)	-6,52 (21,12)	-7,97 (17,98)	1,22 (-1,19; 3,63)	0,320
Apo B/Apo AI	-8,49 (24,42)	-7,94 (18,96)	-0,73 (-3,44; 1,97)	0,595
Fibrinogen (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

*Therapievergleich: Unterschied zwischen den LS-Mittelwerten für Feno 145 + Simva 20 und Simva 40 sowie den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen

Nach den ersten 12 Wochen der Behandlung war die Kombination aus 145 mg Fenofibrat und 20 mg Simvastatin der Vergleichssubstanz 40 mg Simvastatin hinsichtlich der Parameter TG-Reduktion und HDL-C-Anstieg überlegen. Das Nichtunterlegenheitskriterium für LDL-C konnte jedoch nicht erreicht werden. Die Kombination aus 145 mg Fenofibrat und 20 mg Simvastatin zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit bei dem Anstieg von Apo AI und der Abnahme von Fibrinogen im Vergleich zu Simvastatin 40 mg allein.

Unterstützende Studie

Bei der Lipidstudie „Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes“ (ACCORD) handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit 5.518 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die zusätzlich zu Simvastatin mit Fenofibrat behandelt wurden. Die Kombinationstherapie aus Fenofibrat und Simvastatin zeigte keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie bei dem zusammengesetzten primären Outcome aus nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod (Hazard Ratio

[HR] 0,92; 95%-KI 0,79-1,08; $p = 0,32$; absolute Risikoreduktion 0,74%). In der vorher festgelegten Subgruppe mit Dyslipidämie-Patienten, definiert als die Teilnehmer im untersten Tertil bei HDL-C (≤ 34 mg/dl oder 0,88 mmol/l) und dem höchsten Tertil bei TG (≥ 204 mg/dl oder 2,3 mmol/l) bei Studienbeginn, demonstrierte die Behandlung aus Fenofibrat plus Simvastatin eine relative Reduktion von 31 %, verglichen mit der Simvastatin-Monotherapie, bei dem zusammengesetzten primären Outcome (Hazard Ratio [HR] 0,69; 95%-KI 0,49-0,97; $p = 0,03$; absolute Risikoreduktion 4,95%). Eine weitere, vorher festgelegte Subgruppenanalyse ermittelte eine statistisch signifikante geschlechtsspezifische Wechselwirkung ($p = 0,01$), die auf einen möglichen Nutzen der Kombinationsbehandlung beim Mann hinweist ($p = 0,037$), aber auf ein potenziell höheres Risiko für den primären Outcome bei Frauen unter Behandlung mit der Kombinationstherapie im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie ($p = 0,069$). Dies wurde nicht in der zuvor genannten Patientensubgruppe mit Dyslipidämie beobachtet, allerdings lagen hier ebenfalls keine klaren Belege für einen Nutzen bei Dyslipidämie-Patientinnen vor, die mit Fenofibrat plus Simvastatin behandelt wurden. Eine mögliche nachteilige Wirkung in dieser Subgruppe konnte nicht ausgeschlossen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cholib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der kombinierten Hyperlipidämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das Verhältnis der geometrischen Mittel und das 90%-KI für den Vergleich von AUC, AUC(0-t) und C_{max} der aktiven Metaboliten, Fenofibrinsäure und Simvastatinsäure, der Festdosiskombination Cholib 145 mg/20 mg und der begleitenden Anwendung der separaten Tabletten mit Fenofibrat 145 mg und Simvastatin 20 mg, wie im klinischen Entwicklungsprogramm verwendet, lagen innerhalb des 80-125%-Bioäquivalenzintervalls.

Das geometrische Mittel des Plasma-Spitzenpiegels (C_{max}) der inaktiven Muttersubstanz Simvastatin betrug bei der Festdosiskombination, der Cholib 145 mg/20 mg Tablette, 2,7 ng/ml und bei der begleitenden Anwendung der separaten Tabletten mit Fenofibrat 145 mg und Simvastatin 20 mg, wie im klinischen Entwicklungsprogramm verwendet, 3,9 ng/ml.

Das Verhältnis der geometrischen Mittel und das 90%-KI für den Vergleich der Plasmaexposition (AUC und AUC(0-t)) gegenüber Simvastatin lag nach der Anwendung der Festdosiskombination, der Cholib 145 mg/20 mg Tablette, und nach der begleitenden Anwendung der separaten Tabletten mit Fenofibrat 145 mg und Simvastatin 20 mg, wie im klinischen Entwicklungsprogramm verwendet, innerhalb des 80-125%-Bioäquivalenzintervalls.

Resorption

Die Plasma-Spitzenkonzentrationen (C_{max}) von Fenofibrat wurden innerhalb von 2 bis 4 Stunden nach der oralen Anwendung erreicht. Bei der kontinuierlichen Behandlung sind die Plasmakonzentrationen bei jedem Individuum stabil.

Fenofibrat ist wasserunlöslich und muss zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um die Resorption zu erleichtern. Die Verwendung von mikronisiertem Fenofibrat und NanoCrystal® Technologie für die Formulierung der Tablette mit Fenofibrat 145 mg verbessert die Resorption.

Entgegen den vorherigen Fenofibrat-Formulierungen ist die Plasma-Spitzenkonzentration und die Gesamtexposition gegenüber dieser Formulierung unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Eine Studie zu den Auswirkungen von Nahrung, bei welcher diese Formulierung der Tabletten mit Fenofibrat 145 mg an normalgesunde männliche und weibliche Probanden im Nüchternzustand und zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit angewendet wurde, deutete darauf hin, dass die Exposition (AUC und C_{max}) gegenüber der Fenofibrinsäure nicht durch Nahrung beeinflusst wird. Somit kann das Fenofibrat von Cholib ohne Rücksicht auf die Mahlzeiten eingenommen werden.

Kinetikstudien nach der Anwendung einer Einmaldosis und bei kontinuierlicher Behandlung zeigten, dass es zu keiner Akkumulation des Arzneimittels kommt.

Simvastatin ist ein inaktives Lacton, welches in vivo leicht zu der entsprechenden Beta-Hydroxysäure hydrolysiert wird, einem starken Inhibitor der HMG-CoA-Reduktase. Die Hydrolyse findet hauptsächlich in der Leber statt. Die Hydrolyserate im menschlichen Plasma ist sehr gering.

Simvastatin wird gut resorbiert und erfährt eine ausgeprägte First-Pass-Extraktion durch die Leber. Dabei ist die Extraktion in der Leber vom hepatischen Blutfluss abhängig. Die Leber ist der primäre Wirkort der aktiven Form. Die Verfügbarkeit der Beta-Hydroxysäure im Systemkreislauf betrug nach einer oralen Anwendung von Simvastatin weniger als 5 % der Dosis. Die Plasma-Spitzenkonzentration des aktiven Inhibitors wird innerhalb von circa 1–2 Stunden nach der Anwendung von Simvastatin erreicht. Die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung wirkt sich nicht auf die Resorption aus.

Untersuchungen zur Pharmakokinetik der Einzel- und Mehrfachanwendung von Simvastatin zeigten keine Akkumulation des Arzneimittels nach Mehrfachanwendung.

Verteilung

Fenofibrinsäure ist stark an Plasmaalbumin gebunden (mehr als 99 %).

Die Proteinbindung von Simvastatin und seinem aktiven Metaboliten beträgt mehr als 95 %.

Biotransformation und Elimination

Nach oraler Anwendung wird Fenofibrat rasch durch Esterasen zur Fenofibrinsäure, dem aktiven Metaboliten, hydrolysiert. Es lässt sich kein unverändertes Fenofibrat im Plasma nachweisen.

Fenofibrat ist zudem kein Substrat von CYP 3A4. Es ist kein hepatischer mikrosomaler Metabolismus beteiligt.

Das Arzneimittel wird hauptsächlich in den Harn ausgeschieden. Die Elimination erfolgt praktisch vollständig innerhalb von 6 Tagen. Fenofibrat wird hauptsächlich in Form von Fenofibrinsäure und seinem Glucuronid-Konjugat ausgeschieden. Bei älteren Patienten ist die apparente Gesamtplasmaclearance der Fenofibrinsäure nicht verändert.

Kinetikstudien nach der Anwendung einer Einmaldosis und bei kontinuierlicher Behandlung zeigten, dass es zu keiner Akkumulation des Arzneimittels kommt. Fenofibrinsäure wird durch Hämodialyse nicht aus dem Körper entfernt.

Mittlere Plasmahalbwertszeit: Die Eliminationshalbwertszeit der Fenofibrinsäure aus dem Plasma beträgt circa 20 Stunden.

Simvastatin ist ein Substrat des CYP 3A4 und des BCRP-Efflux-Transporters. Simvastatin wird aktiv über den Transporter OATP1B1 in die Hepatozyten aufgenommen. Die im menschlichen Plasma vorliegenden Hauptmetaboliten von Simvastatin sind die Beta-Hydroxysäure und vier weitere aktive Metaboliten. Nach oraler Anwendung von radioaktivem Simvastatin an den Menschen wurde die Radioaktivität innerhalb von 96 Stunden zu 13 % in den Harn und zu 60 % in den Stuhl ausgeschieden. Die aus dem Stuhl wiedergewonnene Menge entspricht den Äquivalenten des resorbierten und in die Galle ausgeschiedenen Arzneimittels sowie dem nicht resorbierten Arzneimittel. Nach einer intravenösen Injektion des Beta-Hydroxysäure-Metaboliten betrug dessen Halbwertszeit durchschnittlich 1,9 Stunden. Lediglich eine Menge von durchschnittlich 0,3 % der intravenösen Dosis wurde als Inhibitor in den Harn ausgeschieden.

Die Auswirkungen der wiederholten Anwendung von Fenofibrat auf die Pharmakokinetik von Simvastatin bei Einmal- oder Mehrfachanwendung wurden in zwei kleinen Studien (n = 12) und im Anschluss in einer größeren Studie (n = 85) an gesunden Probanden untersucht.

In einer Studie war die AUC von Simvastatinsäure (SVA), einem wichtigen aktiven Metaboliten von Simvastatin, um 42 % (90%-KI 24 %-56 %) verringert, wenn eine Einmalwendung von 40 mg Simvastatin zusammen mit der wiederholten Anwendung von Fenofibrat 160 mg erfolgte. In der

anderen Studie (Bergman *et al.*, 2004) führte die Mehrfachanwendung von sowohl 80 mg Simvastatin als auch 160 mg Fenofibrat zu einer Verringerung der AUC von SVA um 36 % (90%-KI 30 %-42 %). In der größeren Studie wurde eine Reduktion der AUC von SVA um 21 % (90%-KI 14 %-27 %) beobachtet, wenn Simvastatin 40 mg und Fenofibrat 145 mg wiederholt zusammen am Abend angewendet wurden. Dies unterschied sich nicht signifikant von der Verringerung der Simvastatinsäure-AUC um 29 % (90%-KI 22 %-35 %) bei kombinierter Anwendung mit einem Abstand von 12 Stunden: Simvastatin 40 mg am Abend und Fenofibrat 145 mg am Morgen.

Ob Fenofibrat eine Wirkung auf andere aktive Metaboliten von Simvastatin hat, wurde nicht untersucht.

Der genaue Mechanismus hinter dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Die verfügbaren klinischen Daten haben keinen signifikanteren Unterschied bei der Reduktion des LDL-C gegenüber der LDL-C-Kontrolle durch eine Simvastatin-Monotherapie zu Beginn der Behandlung gezeigt. Die wiederholte Anwendung von 40 mg oder 80 mg Simvastatin, die höchste zugelassene Dosis, wirkte sich nicht auf die Plasmakonzentrationen der Fenofibrinsäure unter steady-state-Bedingungen aus.

Spezielle Bevölkerungsgruppen

Träger des c.521T>C Allels des SLCO1B1-Gens haben eine niedrigere OATP1B1-Aktivität. Die mittlere Exposition (AUC) des aktiven Hauptmetaboliten, Simvastatinsäure, liegt bei heterozygoten Trägern (CT) des C-Allels, relativ zu der von Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT), bei 120 % und bei homozygoten (CC) Trägern bei 221 %. Das C-Allel hat in der europäischen Bevölkerung eine Häufigkeit von 18 %. Bei Patienten mit SLCO1B1-Polymorphismus besteht ein Risiko für eine verstärkte Simvastatin-Exposition, welche zu einem erhöhten Rhabdomyolyse-Risiko führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine präklinischen Studien zu der Festdosiskombination Cholib durchgeführt.

Fenofibrat

Studien zur akuten Toxizität haben keine relevanten Informationen zur spezifischen Toxizität von Fenofibrat erbracht.

In einer 3-monatigen, nicht klinischen Studie zur oralen Anwendung von Fenofibrinsäure, dem aktiven Metaboliten von Fenofibrat, an Rattenspezies zeigte sich eine Skelettmuskelttoxizität (insbesondere bei Muskeln mit vielen Typ-1-Muskelfasern bzw. langsamen oxidativen Fasern) und eine Degeneration des Herzens, eine Anämie und eine Verringerung des Körpergewichts, und zwar bei Expositionen von mindestens dem 50-Fachen der humanen Exposition mit Skeletttoxizität und mehr als dem 15-Fachen der Exposition mit Toxizität am Herzmuskel.

Reversible Ulzera und Erosionen im Gastrointestinaltrakt traten bei Hunden auf, die über 3 Monate Expositionen ausgesetzt wurden, die circa dem 7-Fachen der humantherapeutischen Exposition (AUC) entsprachen.

Studien zur Mutagenität von Fenofibrat fielen negativ aus.

Bei Ratten und Mäusen wurden in Karzinogenitätsstudien Lebertumoren gefunden, die auf die Peroxisomenproliferation zurückzuführen sind. Diese Veränderungen sind spezifisch für Nager und wurden bei anderen Spezies und vergleichbaren Dosisstufen nicht beobachtet. Dies hat keine Relevanz für die therapeutische Anwendung beim Menschen.

Studien in Mäusen, Ratten und Kaninchen zeigten keine teratogenen Wirkungen auf. Embryotoxische Wirkungen wurden bei Dosen im Bereich der maternalen Toxizität beobachtet. Bei hohen Dosen zeigten sich eine Verlängerung der Trächtigkeitsdauer und Schwierigkeiten bei der Geburt.

In nicht klinischen Studien zur Reproduktionstoxizität mit Fenofibrat wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität ermittelt. Bei Studien zur Toxizität mit wiederholter Anwendung von Fenofibrinsäure in jungen Hunden wurden jedoch reversible Hypospermie, testikuläre Vakuolisierung sowie unreife Ovarien beobachtet.

Simvastatin

Basierend auf den konventionellen tierexperimentellen Studien zur Pharmakodynamik, Toxizität bei wiederholter Anwendung, Gentoxizität und Karzinogenität bestehen keine weiteren Risiken für den Patienten, als die durch den pharmakologischen Wirkmechanismus zu erwartenden. In den maximal tolerierbaren Dosen bei der Ratte als auch dem Kaninchen hatte Simvastatin keine fetalen Missbildungen zur Folge und zeigte keine Auswirkungen auf die Fertilität, Reproduktionsfunktion oder die neonatale Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Buthylhydroxyanisol (E 320)
Lactose-Monohydrat
Natriumdodecylsulfat
Maisstärke
Docusat-Natrium
Sucrose
Citronensäure-Monohydrat (E 330)
Hypromellose (E 464)
Crospovidon (E 1202)
Magnesiumstearat (E 572)
Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet (bestehend aus mikrokristalliner Cellulose und hochdisperssem Siliciumdioxid)
Ascorbinsäure (E 300)

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Titandioxid (E 171)
Talkum (E 553b)
Entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E 322)
Xanthangummi (E 415)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Gelborange S (E 110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/Alu-Blisterpackungen

Packungsgrößen: 10, 30 und 90 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/13/866/001-002

EU/1/13/866/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. August 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Mai 2018

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cholib 145 mg/40 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 145 mg Fenofibrat und 40 mg Simvastatin.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette enthält 194,7 mg Lactose (als Monohydrat), 145 mg Sucrose und 0,8 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E 322).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Ovale, beidseitig gewölbte, ziegelrote Filmtablette mit abgeschrägten Kanten und der Aufschrift „145/40“ auf einer Seite. Jede Tablette hat einen Durchmesser von ungefähr $19,3 \times 9,3$ mm und ein Gewicht von etwa 840 mg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cholib ist als Begleittherapie zu einer Diät und körperlicher Bewegung bei erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und gemischter Dyslipidämie indiziert, um die Triglyzeride abzusenkten und die HDL-C-Spiegel zu erhöhen, wenn die LDL-C-Spiegel angemessen mit der entsprechenden Dosis der Simvastatin-Monotherapie eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die sekundären Ursachen der Hyperlipidämie, wie ein nicht eingestellter Typ-2-Diabetes mellitus, Hypothyreose, nephrotisches Syndrom, Dysproteinämie, obstruktive Lebererkrankung, pharmakologische Behandlung (mit z. B. oralen Östrogenen), Alkoholismus sollten adäquat behandelt werden, bevor eine Behandlung mit Cholib in Betracht gezogen wird. Zudem sollten die Patienten auf eine übliche cholesterin- und triglyzeridsenkende Diät gesetzt werden, die während der Behandlung fortgeführt werden sollte.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette pro Tag. Grapefruitsaft sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Das Ansprechen auf die Behandlung sollte mittels der Bestimmung der Blutlipidwerte (Gesamtcholesterin (GC), LDL-C, Triglyzeride (TG)) überwacht werden.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es wird die übliche Dosis empfohlen, außer bei Vorliegen einer verminderten Nierenfunktion mit geschätzter glomerulärer Filtrationsrate von < 60 ml/min/1,73 m², in welchem Fall Cholib kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Cholib ist kontraindiziert bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate von < 60 ml/min/1,73 m² (siehe Abschnitt 4.3).

Cholib sollte bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate von 60 bis 89 ml/min/1,73 m² mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Cholib wurde bisher nicht bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leber untersucht und ist daher in dieser Population kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Cholib darf bei Kindern und Jugendlichen im Alter von bis zu 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Begleitende Therapie

Bei Patienten, die mit Cholib gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, sollte die Dosis von Simvastatin 20 mg täglich nicht überschreiten. (Siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung

Jede Tablette sollte im Ganzen zusammen mit einem Glas Wasser geschluckt werden. Die Tabletten dürfen nicht zerstoßen oder zerkaut werden. Sie können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Erdnuss, Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe auch Abschnitt 4.4)
- Bekannte Photoallergie oder phototoxische Reaktion während der Behandlung mit Fibraten oder Ketoprofen
- Aktive Lebererkrankung oder anhaltende Erhöhung der Serum-Transaminasen mit unbekannter Genese
- Bekannte Erkrankung der Gallenblase
- Chronische oder akute Pankreatitis, mit Ausnahme einer akuten Pankreatitis infolge einer schweren Hypertriglyzeridämie
- Mittelschwere bis schwere Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73 m²)
- Begleitende Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (Wirkstoffe, die die AUC um das circa 5-Fache oder mehr erhöhen) (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Cobicistat-haltige Arzneimittel) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- Begleitende Anwendung von Gemfibrozil, Ciclosporin oder Danazol (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- Begleitende Anwendung von Glecaprevir, Pibrentasvir, Elbasvir oder Grazoprevir (siehe Abschnitt 4.5)
- Kinder und Jugendliche (im Alter unter 18 Jahren)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Anamnestisch bekannte Myopathie und/oder Rhabdomyolyse unter Statin- und/oder Fibrat-Behandlung oder bestätigte Erhöhung der Kreatinphosphokinase über 5 x oberer Normwert (upper limit of normal, ULN) unter einer vorausgehenden Statin-Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)
- Begleitende Verabreichung von Amiodaron, Verapamil, Amlodipin oder Diltiazem (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Muskel

Skelettmuskeltoxizität, einschließlich seltener Fälle von Rhabdomyolyse mit oder ohne Nierenversagen, wurde unter der Anwendung von lipidsenkenden Wirkstoffen wie Fibraten und Statinen berichtet. Das Risiko einer Myopathie unter Statinen und Fibraten steht bekanntermaßen mit der Dosierung jeder Komponente und den Eigenschaften des Fibrats in Zusammenhang.

Verringerte Transportproteinfunktion

Die verringerte Funktion der hepatischen OATP-Transportproteine kann die systemische Simvastatin-Exposition und das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse erhöhen. Die verminderte Funktion kann als Ergebnis einer Hemmung durch interagierende Arzneimittel (z. B. Ciclosporin) entstehen oder bei Patienten auftreten, die Träger des Genotyps SLCO1B1 c.521T>C sind.

Bei Patienten, die Träger des Genallels SLCO1B1 (c.521T>C) sind, welches für ein weniger aktives OATP1B1-Protein kodiert, ist die systemische Exposition von Simvastatin und das Risiko für eine Myopathie erhöht. Das Risiko einer durch hochdosiertes Simvastatin (80 mg) bedingten Myopathie liegt ohne Gentest im Allgemeinen bei 1 %. Basierend auf den Ergebnissen der SEARCH-Studie haben mit 80 mg behandelte Träger des homozygoten C-Allels (auch CC genannt) ein 15-prozentiges Risiko für eine Myopathie innerhalb eines Jahres, während das Risiko bei Trägern des heterozygoten C-Allel (CT) bei 1,5 % liegt. Das entsprechende Risiko liegt bei Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT) bei 0,3 % (siehe Abschnitt 5.2).

Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM)

In seltenen Fällen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Statinen über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM), eine autoimmune Myopathie, berichtet. Die Charakteristika einer IMNM sind proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte im Serum, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen; Nachweis von Antikörpern gegen HMG-CoA-Reduktase; Muskelbiopsie mit nekrotisierender Myopathie; Verbesserung mit Immunsuppressiva. Möglicherweise sind weitere neuromuskuläre und serologische Untersuchungen notwendig. Möglicherweise ist eine Behandlung mit Immunsuppressiva erforderlich. Vor Einleitung der Behandlung mit einem anderen Statin das Risiko für eine IMNM sorgfältig abwägen. Wenn eine Therapie mit einem anderen Statin eingeleitet wird, auf Anzeichen und Symptome einer IMNM überwachen.

Maßnahmen zur Verminderung des Risikos einer Myopathie durch Arzneimittelwechselwirkungen

Das Risiko einer Muskelttoxizität kann erhöht sein, wenn Cholib zusammen mit einem anderen Fibrat, Statin, Niacin, Fusidinsäure oder speziellen anderen Begleitsubstanzen angewendet wird (spezifische Wechselwirkungen siehe Abschnitt 4.5). Ärzte, die eine Kombinationstherapie mit Cholib und lipid-modifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nicotinsäure) oder Arzneimitteln mit Niacin in Betracht ziehen, sollten eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vornehmen und die Patienten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Muskelschmerz, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche überwachen, insbesondere in den ersten Monaten der Behandlung und bei einer Erhöhung der Dosis eines der Arzneimittel.

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei einer begleitenden Anwendung von Simvastatin und starken Inhibitoren von CYP 3A4 signifikant erhöht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Simvastatin ist ein Substrat des Brustkrebs-Resistenz-Protein(BCRP)-Efflux-Transporters. Die begleitende Anwendung von BCRP-hemmenden Arzneimitteln (z. B. Elbasvir und Grazoprevir) kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin und einem erhöhten Myopathierisiko führen; daher sollte eine Dosisanpassung von Simvastatin in Abhängigkeit von der verordneten Dosis in Betracht gezogen werden. Die begleitende Anwendung von Elbasvir und Grazoprevir mit Simvastatin wurde nicht untersucht; es sollte jedoch bei Patienten, die eine begleitende Behandlung mit elbasvir-

oder grazoprevirhaltigen Arzneimitteln erhalten, die Dosis von Simvastatin 20 mg täglich nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei hoher HMG-CoA-Reduktase-Hemmeraktivität im Plasma (d. h. erhöhte Simvastatin- und Simvastatinsäurespiegel im Plasma) besteht ein erhöhtes Myopathierisiko, das teilweise auf die Wechselwirkung von Arzneimitteln mit dem Simvastatin-Stoffwechsel und/oder den Transporterbahnen zurückzuführen ist (siehe Abschnitt 4.5).

Cholib darf nicht begleitend zu Fusidinsäure angewendet werden. Es wurde über Fälle von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, die ein Statin in Verbindung mit Fusidinsäure erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten, bei denen die systemische Anwendung von Fusidinsäure als notwendig erachtet wird, sollte die Statin-Behandlung für die Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure abgesetzt werden. Die Patienten sind anzuweisen, sofort ärztlichen Rat einzuholen, wenn bei ihnen Symptome von Muskelschwäche, Muskelschmerz oder Muskelempfindlichkeit auftreten.

Die Statin-Behandlung kann sieben Tage nach der letzten Dosis von Fusidinsäure erneut begonnen werden. In Ausnahmesituationen, in denen eine länger dauernde systemische Anwendung von Fusidinsäure erforderlich ist, z. B. zur Behandlung schwerer Infektionen, sollte eine Anwendung von Cholib begleitend zu Fusidinsäure nur nach Einzelfallprüfung erwogen und unter engmaschiger medizinischer Beobachtung durchgeführt werden.

Messung der Kreatinkinase

Die Kreatinkinase sollte nicht nach anstrengender körperlicher Bewegung oder bei Vorliegen einer plausiblen Alternativursache für einen erhöhten Kreatinkinasewert gemessen werden, da dies die Befundung des Wertes erschwert. Wenn die Kreatinkinasekonzentrationen zu Beginn signifikant erhöht sind ($> 5 \times \text{ULN}$), sollten die Spiegel zur Bestätigung der Ergebnisse innerhalb von 5 bis 7 Tagen erneut gemessen werden.

Vor der Behandlung

Alle Patienten, die mit der Behandlung beginnen oder deren Dosis von Simvastatin erhöht wird, sollten über das Risiko einer Myopathie aufgeklärt und angewiesen werden, nicht erklärbaren Muskelschmerz, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche umgehend zu berichten.

Vorsicht ist bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Rhabdomyolyse geboten. In den folgenden Situationen sollte vor Beginn der Behandlung der Kreatin Kinasespiegel gemessen werden, um einen Ausgangswert für die spätere Referenz festzulegen:

- Ältere Personen (ab 65 Jahren)
- Weibliches Geschlecht
- Nierenfunktionsstörung
- Unkontrollierte Hypothyreose
- Hypoalbuminämie
- Erbliche Muskelerkrankungen in der somatischen oder Familienanamnese
- Anamnestisch bekannte Muskeltoxizität unter einem Statin oder Fibrat
- Alkoholmissbrauch

In solchen Situationen sollte eine Nutzen-Risiko-Abwägung für die Behandlung erfolgen. Zudem wird eine klinische Überwachung empfohlen.

Zum Erhalt eines Ausgangswerts für die spätere Referenz sollten die Kreatinphosphokinasekonzentrationen gemessen werden. Zudem wird eine klinische Überwachung empfohlen.

Falls bei einem Patienten unter einer vorausgegangenen Behandlung mit einem Fibrat oder Statin eine Muskelerkrankung aufgetreten ist, sollte die Behandlung mit einem anderen Vertreter der

Wirkstoffklasse nur mit Vorsicht eingeleitet werden. Wenn die Kreatinkinasekonzentrationen zu Beginn signifikant erhöht sind ($> 5 \times \text{ULN}$), sollte nicht mit der Behandlung begonnen werden.

Wenn aus irgendeinem anderen Grund der Verdacht auf eine Myopathie besteht, sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Die Behandlung mit Cholib sollte einige Tage vor einem größeren elektiven Eingriff vorübergehend abgesetzt werden sowie beim Auftreten einer weiteren schweren Erkrankung oder eines größeren ungeplanten chirurgischen Eingriffs.

Hepatische Störungen

Bei einigen Patienten unter Simvastatin- oder Fenofibrat-Behandlung wurde von einem Anstieg der Transaminasespiegel berichtet. In der Mehrheit der Fälle waren diese Erhöhungen vorübergehender, leichter und asymptomatischer Natur und bedurften keines Absetzens der Behandlung.

Die Transaminasespiegel müssen vor Beginn der Behandlung, in den ersten 12 Monaten der Behandlung alle 3 Monate und anschließend in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Aufmerksamkeit ist bei Patienten geboten, bei denen es zu einem Anstieg der Transaminasespiegel kommt. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn die Spiegel der Aspartataminotransferase (AST), auch bekannt als Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT), und der Alaninaminotransferase (ALT), auch bekannt als Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT), auf $> 3 \times \text{ULN}$ ansteigen.

Wenn Symptome auftreten, die auf eine Hepatitis hinweisen (z. B. Ikterus, Pruritus) und die Diagnose durch Laboruntersuchungen bestätigt wird, sollte die Cholib-Behandlung abgebrochen werden.

Cholib sollte bei Patienten, die beträchtliche Mengen an Alkohol konsumieren, mit Vorsicht angewendet werden.

Pankreatitis

Pankreatitis wurde bei Patienten berichtet, die Fenofibrat einnehmen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Diesen Fällen kann ein Wirksamkeitsversagen bei Patienten mit schwerer Hypertriglyzeridämie, ein induzierter Anstieg der Pankreasenzyme oder ein sekundäres Phänomen, vermittelt durch Gallengangsteine oder Sludge-Bildung mit Verlegung des *Ductus choledochus*, zugrunde liegen.

Nierenfunktion

Cholib ist kontraindiziert bei mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3).

Cholib sollte bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate von 60 bis 89 ml/min/1,73 m² mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Reversible Erhöhungen des Serum-Kreatinins wurden bei Patienten berichtet, die Fenofibrat als Monotherapie oder in einer Kombinationstherapie mit Statinen erhielten. Die Erhöhungen des Kreatinins im Serum waren im Allgemeinen über den zeitlichen Verlauf stabil und es lagen keine Belege für einen weiteren Anstieg bei Langzeitbehandlung vor. Nach Absetzen der Behandlung neigten die Werte dazu auf die Ausgangsspiegel zurückzukehren.

In klinischen Studien trat bei 10 % der Patienten, die gleichzeitig mit Fenofibrat und Simvastatin behandelt wurden, ein Anstieg des Kreatinins gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 30 µmol/l auf, verglichen mit 4,4 % der Patienten unter Statin-Monotherapie. Unter den Patienten mit Kombinationstherapie kam es bei 0,3 % zu einem klinisch relevanten Anstieg des Kreatinins auf Werte von $> 200 \mu\text{mol/l}$.

Die Behandlung sollte unterbrochen werden, wenn der Kreatininspiegel 50 % über dem oberen Normwert liegt. Es wird empfohlen, die Kreatininwerte in den ersten 3 Monaten nach Einleitung der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen zu messen.

Interstitielle Lungenerkrankung

Über Fälle von interstitieller Lungenerkrankung wurde mit einigen Statinen und mit Fenofibrat berichtet, insbesondere bei Langzeitbehandlung (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Hauptsymptomen können Dyspnoe, nicht produktiver Husten und eine Verschlechterung des Allgemeinzustands (Ermüdung, Gewichtsverlust und Fieber) zählen. Bei Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung sollte die Behandlung mit Cholib abgesetzt werden.

Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass die Wirkstoffklasse der Statine die Blutglukosewerte erhöhen und bei einigen Patienten, mit hohem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes, eine Hyperglykämie eines Ausmaßes herbeiführen kann, die eine formelle Diabetesbehandlung vorsieht. Die Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine überwiegt dieses Risiko jedoch und sollte daher kein Grund für das Beenden einer Statin-Behandlung sein. Risikopatienten (Nüchternglukose 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², vermehrte Triglyzeride, Hypertonie) sollten sowohl klinisch als auch biochemisch gemäß den nationalen Leitlinien überwacht werden.

Venöse thromboembolische Ereignisse

In der FIELD-Studie wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der Lungenembolieinzidenz (0,7 % in der Placebo-Gruppe im Vergleich zu 1,1 % in der Fenofibrat-Gruppe; $p = 0,022$) und ein statistisch nicht signifikanter Anstieg der tiefen Beinvenenthrombose (unter Placebo 1,0 %, 48/4.900 Patienten) im Vergleich zu 1,4 % unter Fenofibrat (67/4.895) beobachtet; $p = 0,074$. Das erhöhte Risiko venöser thrombotischer Ereignisse kann mit dem erhöhten Homozysteinspiegel, einem Risikofaktor für Thrombosen, und anderen unbekanntem Faktoren in Zusammenhang stehen. Die klinische Bedeutung hiervon ist unklar. Daher sollte bei Patienten mit anamnestisch bekannter Lungenembolie mit Vorsicht vorgegangen werden.

Myasthenia gravis

In wenigen Fällen wurde berichtet, dass Statine eine Myasthenia gravis oder eine Verschlechterung einer bereits bestehenden Myasthenia gravis oder okulärer Myasthenie auslösen. (siehe Abschnitt 4.8). Cholib sollte bei einer Verschlimmerung der Symptome abgesetzt werden. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

Sonstige Bestandteile

Da dieses Arzneimittel Lactose enthält, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption es nicht einnehmen.

Da dieses Arzneimittel Sucrose enthält, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrose-Isomaltase-Mangel es nicht einnehmen.

Dieses Medikament enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis und gilt daher als praktisch „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Cholib durchgeführt.

Relevante Wechselwirkungen bei Monotherapien

Inhibitoren des CYP 3A4

Simvastatin ist ein Substrat des Cytochroms P450 3A4.

Zu möglichen Wechselwirkungen mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern können mehrere Mechanismen beitragen. Arzneimittel oder pflanzliche Mittel, die bestimmte Enzyme (z. B. CYP3A4) und/oder Transporterbahnen (z. B. OATP1B) hemmen, können die Plasmakonzentrationen von Simvastatin- und Simvastatinsäure erhöhen und zu einem erhöhten Risiko für Myopathie/Rhabdomyolyse führen.

Starke Inhibitoren des Cytochroms P450 3A4 erhöhen das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse, und zwar durch den Anstieg der Konzentration der HMG-CoA-Reduktase und der damit einhergehenden inhibitorischen Aktivität im Plasma während der Simvastatin-Behandlung. Zu solchen Inhibitoren zählen Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Nelfinavir), Cobicistat und Nefazodon.

Eine Kombination mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Nelfinavir), Cobicistat, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Sollte die Behandlung mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin unumgänglich sein, muss die Cholib-Behandlung für die Dauer der Therapie unterbrochen werden. Vorsicht ist bei der kombinierten Anwendung von Cholib mit bestimmten anderen, weniger starken CYP 3A4-Inhibitoren geboten: Fluconazol, Verapamil oder Diltiazem (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Für weitere Informationen zu möglichen Wechselwirkungen mit Simvastatin und/oder mögliche Enzym- oder Transporterveränderungen sowie möglichen Anpassungen von Dosis und Anwendungsregimen sind die Verschreibungsinformationen aller gleichzeitig angewendeter Arzneimittel zu beachten.

Danazol

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei begleitender Anwendung von Danazol und Simvastatin erhöht. Bei Patienten, die Danazol einnehmen, sollte die Dosis von Simvastatin 10 mg täglich nicht überschreiten. Daher ist die Anwendung von Cholib begleitend zu Danazol kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ciclosporin

Das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse ist bei begleitender Anwendung von Ciclosporin und Simvastatin erhöht. Wenngleich der Mechanismus noch nicht gänzlich verstanden wird, hat Ciclosporin eine Erhöhung der Plasmaexposition (AUC) gegenüber der Simvastatinsäure gezeigt, unter anderem vermutlich aufgrund der Inhibition von CYP 3A4 und des OATP-1B1-Transporters. Da bei Patienten, die Ciclosporin einnehmen, die Dosis von Simvastatin 10 mg täglich nicht überschreiten sollte, ist die *Anwendung* von Cholib begleitend zu Ciclosporin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Amiodaron, Amlodipin, Diltiazem und Verapamil

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei begleitender Anwendung von Amiodaron, Amlodipin, Diltiazem oder Verapamil und Simvastatin 40 mg pro Tag erhöht.

In einer klinischen Studie wurde eine Myopathie bei 6 % der Patienten berichtet, die Simvastatin 80 mg und Amiodaron erhielten, im Vergleich zu 0,4 % der Patienten, die eine Monotherapie mit Simvastatin 80 mg erhielten.

Die begleitende Anwendung von Amlodipin und Simvastatin führte zu einem 1,6-fachen Anstieg der Simvastatinsäure-Exposition.

Die begleitende Anwendung von Diltiazem und Simvastatin führte zu einem 2,7-fachen Anstieg der Exposition gegenüber Simvastatinsäure, vermutlich aufgrund der Inhibition von CYP 3A4.

Die begleitende Anwendung von Verapamil und Simvastatin führte zu einem 2,3-fachen Anstieg der Simvastatinsäure-Exposition im Plasma, unter anderem vermutlich aufgrund der Inhibition von CYP 3A4.

Daher sollte bei Patienten, die Amiodaron, Amlodipin, Diltiazem oder Verapamil anwenden, die Dosis von Cholib 145 mg/20 mg täglich nicht überschreiten.

Inhibitoren des Brustkrebs-Resistenz-Proteins (BCRP)

Die begleitende Anwendung von BCRP-hemmenden Arzneimitteln, einschließlich Arzneimittel, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin und einem erhöhten Myopathierisiko führen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Andere Statine und Fibrate

Gemfibrozil erhöht die AUC von Simvastatinsäure um das 1,9-Fache, vermutlich aufgrund der Inhibition des Glucuronidierungspfad. Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei der begleitenden Anwendung von Gemfibrozil und Simvastatin signifikant erhöht. Das Risiko einer Rhabdomyolyse ist auch bei Patienten erhöht, die begleitend andere Fibrate oder Statine erhalten. Entsprechend ist die Anwendung von Cholib begleitend zu Gemfibrozil, anderen Fibraten oder Statinen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Niacin (Nicotinsäure)

Fälle von Myopathie/Rhabdomyolyse wurden mit der begleitenden Anwendung von Statinen und Niacin (Nicotinsäure) in lipid-modifizierenden Dosierungen (≥ 1 g/Tag) in Zusammenhang gebracht, in dem Wissen, dass Niacin und Statine auch bei alleiniger Anwendung zu Myopathie führen können.

Ärzte, die eine Kombinationstherapie mit Cholib und lipid-modifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nicotinsäure) oder Arzneimitteln mit Niacin in Betracht ziehen, sollten eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vornehmen und die Patienten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Muskelschmerz, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche überwachen, insbesondere in den ersten Monaten der Behandlung und bei einer Erhöhung der Dosis eines der Arzneimittel.

Fusidinsäure

Das Risiko einer Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse kann bei der systemischen Anwendung von Fusidinsäure begleitend zu einer Statin-Behandlung erhöht sein. Die begleitende Anwendung dieser Arzneimittel kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen der beiden Wirkstoffe führen. Der Mechanismus hinter dieser Interaktion (ob von Natur aus pharmakodynamisch, pharmakokinetisch oder beides) ist bisher nicht bekannt. Es wurde über Fälle von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, die diese Kombination erhielten.

Wenn eine Behandlung mit Fusidinsäure notwendig ist, sollte die Cholib-Behandlung für die Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure abgesetzt werden. (Siehe auch Abschnitt 4.4).

Grapefruitsaft

Grapefruitsaft hemmt CYP 3A4. Die Einnahme von großen Mengen an Grapefruitsaft (mehr als 1 Liter pro Tag) und Simvastatin führte zu einem 7-fachen Anstieg der Simvastatinsäure-Exposition im Plasma. Die Einnahme von 240 ml Grapefruitsaft am Morgen und von Simvastatin am Abend führte ebenfalls zu einem 1,9-fachen Anstieg der Simvastatinsäure-Exposition im Plasma. Der Konsum von Grapefruitsaft während der Behandlung mit Cholib sollte daher vermieden werden.

Colchicin

Es liegen Berichte über Myopathien und Rhabdomyolysen bei begleitender Anwendung von Colchicin und Simvastatin an Patienten mit Niereninsuffizienz vor. Bei Anwendung von Colchicin und Cholib an diese Patienten wird daher zu einer engmaschigen klinischen Überwachung geraten.

Vitamin-K-Antagonisten

Fenofibrat und Simvastatin verstärken die Wirkungen von Vitamin-K-Antagonisten und können das Blutungsrisiko erhöhen. Es wird empfohlen, die Dosis dieser oralen Antikoagulanzen zu Beginn der Behandlung um etwa ein Drittel zu reduzieren und anschließend nach Bedarf sukzessive anzupassen (gemäß INR-Kontrolle [international normalised ratio]). Der INR-Wert sollte vor Beginn der Behandlung mit Cholib ermittelt werden, und ausreichend häufig während der frühen Behandlung, um eine signifikante Veränderung des INR-Werts sicher ausschließen zu können. Sobald ein stabiler INR-Wert dokumentiert wurde, kann die Kontrolle in den zeitlichen Abständen erfolgen, die üblicherweise für Patienten unter diesen oralen Antikoagulanzen empfohlen werden. Bei einer Veränderung oder dem Absetzen der Cholib-Dosis sollte dieses Verfahren wiederholt werden. Die

Cholib-Behandlung wurde bei Patienten, die keine Antikoagulanzen einnehmen, nicht mit Blutungen assoziiert.

Glitazone

Bei der begleitenden Anwendung von Fenofibrat und Glitazonen wurde über einige Fälle von reversibler paradoxer Reduktion des HDL-C berichtet. Entsprechend wird empfohlen, HDL-C bei begleitender Anwendung von Cholib und einem Glitazon zu überwachen und eine der Behandlungen abzubrechen, wenn das HDL-C auf einen zu niedrigen Wert abfällt.

Rifampicin

Rifampicin ist ein starker Induktor des CYP 3A4, der den Simvastatin-Metabolismus beeinträchtigt, sodass es bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit Rifampicin (z. B. im Rahmen der Tuberkulosebehandlung) zu einem Wirksamkeitsverlust von Simvastatin kommen kann. Bei normalgesunden Probanden war die Simvastatinsäure-Exposition im Plasma bei begleitender Anwendung von Rifampicin um 93 % herabgesetzt.

Wirkungen auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Fenofibrat und Simvastatin sind keine Inhibitoren oder Induktoren des CYP 3A4. Entsprechend wird nicht davon ausgegangen, dass Cholib die Plasmakonzentrationen von Substanzen beeinflusst, die über CYP 3A4 metabolisiert werden.

Fenofibrat und Simvastatin sind keine Inhibitoren von CYP 2D6, CYP 2E1 oder CYP 1A2. Fenofibrat ist ein schwacher bis mäßiger Inhibitor des CYP 2C9 und ein schwacher Inhibitor von CYP 2C19 und CYP 2A6.

Patienten, die Cholib begleitend zu Arzneimitteln erhalten, die durch CYP 2C19, CYP 2A6 oder insbesondere durch CYP 2C9 metabolisiert werden und einen engen therapeutischen Bereich besitzen, sollten sorgfältig überwacht werden und, falls erforderlich, wird eine Dosisanpassung dieser Arzneimittel empfohlen.

Wechselwirkungen zwischen Simvastatin und Fenofibrat

Die Auswirkungen der wiederholten Anwendung von Fenofibrat auf die Pharmakokinetik von Simvastatin bei Einmal- oder Mehrfachanwendung wurden in zwei kleinen Studien (n = 12) und im Anschluss in einer größeren Studie (n = 85) an gesunden Probanden untersucht.

In einer Studie war die AUC von Simvastatinsäure (SVA), einem wichtigen aktiven Metaboliten von Simvastatin, um 42 % (90%-KI 24 %-56 %) verringert, wenn eine Einmalanwendung von 40 mg Simvastatin zusammen mit der wiederholten Anwendung von Fenofibrat 160 mg erfolgte. In der anderen Studie (Bergman *et al.*, 2004) führte die Mehrfachanwendung von sowohl 80 mg Simvastatin als auch 160 mg Fenofibrat zu einer Verringerung der AUC von SVA um 36 % (90%-KI 30 %-42 %). In der größeren Studie wurde eine Reduktion der AUC von SVA um 21 % (90%-KI 14 %-27 %) beobachtet, wenn Simvastatin 40 mg und Fenofibrat 145 mg wiederholt zusammen am Abend angewendet wurden. Dies unterschied sich nicht signifikant von der Verringerung der Simvastatinsäure-AUC um 29 % (90%-KI 22 %-35 %) bei kombinierter Anwendung mit einem Abstand von 12 Stunden: Simvastatin 40 mg am Abend und Fenofibrat 145 mg am Morgen.

Ob Fenofibrat eine Wirkung auf andere aktive Metaboliten von Simvastatin hat, wurde nicht untersucht.

Der genaue Mechanismus hinter dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Die verfügbaren klinischen Daten haben keinen signifikanteren Unterschied bei der Reduktion des LDL-C gegenüber der LDL-C-Kontrolle durch eine Simvastatin-Monotherapie zu Beginn der Behandlung gezeigt.

Die wiederholte *Anwendung* von 40 mg oder 80 mg Simvastatin, die höchste zugelassene Dosis, wirkte sich nicht auf die Plasmakonzentrationen der Fenofibrinsäure unter steady-state-Bedingungen aus.

Die Verschreibungsempfehlungen für interagierende Substanzen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.3).

Interagierende Substanzen	Verschreibungsempfehlungen
Starke CYP 3A4-Inhibitoren: Itraconazol Ketoconazol Fluconazol Posaconazol Erythromycin Clarithromycin Telithromycin HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Nelfinavir) Nefazodon Cobicistat	Kontraindiziert mit Cholib
Danazol Ciclosporin	Kontraindiziert mit Cholib
Gemfibrozil, andere Statine und Fibrate	Kontraindiziert mit Cholib
Amiodaron Verapamil Diltiazem Amlodipin	Dosis von einer Tablette Cholib 145 mg/20 mg täglich nicht überschreiten, es sei denn, der klinische Nutzen überwiegt das Risiko
Elbasvir Grazoprevir	Kontraindiziert mit Cholib 145 mg/40 mg
Glecaprevir Pibrentasvir	Kontraindiziert mit Cholib
Niacin (Nicotinsäure) ≥ 1 g/Tag	Anwendung mit Cholib vermeiden, es sei denn, der klinische Nutzen überwiegt das Risiko. Patienten auf jegliche Anzeichen und Symptome von Muskelschmerz, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche überwachen
Fusidinsäure	Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden. Eine zeitweise Unterbrechung der Cholib-Behandlung ist in Betracht zu ziehen
Grapefruitsaft	Konsum bei Einnahme von Cholib vermeiden
Vitamin-K-Antagonisten	Anpassung der Dosis dieser oralen Antikoagulanzen gemäß INR-Kontrolle
Glitazone	Überwachung des HDL-C und Abbruch einer der Behandlungen (Glitazon oder Cholib), wenn HDL-C auf einen zu niedrigen Wert abfällt

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Cholib

Da Simvastatin während der Schwangerschaft kontraindiziert ist (siehe nachstehend), ist auch Cholib während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fenofibrat

Bisher liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Fenofibrat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben embryotoxische Wirkungen bei Dosen im Bereich der maternalen Toxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Demzufolge sollte Fenofibrat in der Schwangerschaft nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Beurteilung angewendet werden.

Simvastatin

Simvastatin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Die Sicherheit bei Schwangeren wurde nicht untersucht. Die Behandlung der Mutter mit Simvastatin kann die fetalen Spiegel an Mevalonat, einer Vorstufe in der Cholesterinbiosynthese, verringern. Aus diesen Gründen darf Simvastatin nicht bei Frauen angewendet werden, die schwanger sind, eine Schwangerschaft beabsichtigen oder vermuten, schwanger zu sein. Die Behandlung mit Simvastatin muss für die Dauer der Schwangerschaft unterbrochen werden oder so lange, bis festgestellt wurde, dass die Frau nicht schwanger ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fenofibrat, Simvastatin und/oder ihre Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Daher ist Cholib während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Im Tier wurden reversible Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Bisher liegen keine klinischen Erfahrungen zur Fertilität bei der Anwendung von Cholib vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fenofibrat hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nach Markteinführung von Simvastatin wurde in seltenen Fällen von Schwindelgefühl berichtet. Diese Nebenwirkung ist bei dem Führen von Fahrzeugen oder dem Bedienen von Maschinen unter Cholib-Behandlung zu berücksichtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) während der Cholib-Behandlung sind erhöhte Werte an Kreatinin im Blut, Infektionen der oberen Atemwege, erhöhte Thrombozytenzahl, Gastroenteritis und erhöhte Alaninaminotransferasespiegel.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In vier doppelblinden klinischen Studien mit einer Dauer von 24 Wochen erhielten 1.237 Patienten eine Behandlung mit Fenofibrat begleitend zu Simvastatin. In einer gepoolten Analyse mit diesen vier Studien betrug der Anteil der Studienabbrüche aufgrund von während der Behandlung aufgetretener Nebenwirkungen 5,0 % (51 von 1.012 Studienteilnehmern) nach 12-wöchiger Behandlung mit Fenofibrat und Simvastatin 145 mg/20 mg täglich und 1,8 % (4 von 225 Studienteilnehmern) nach 12-wöchiger Behandlung mit Fenofibrat und Simvastatin 145 mg/40 mg täglich.

Die während der Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen, die für Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Fenofibrat und Simvastatin gemeldet wurden, sind nachfolgend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Die Nebenwirkungen von Cholib decken sich mit denen, die zu den zwei Wirkstoffen bekannt sind: Fenofibrat und Simvastatin.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen wird Folgendes zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nebenwirkungen, die bei der begleitenden Anwendung von Fenofibrat und Simvastatin (Cholib) beobachtet wurden:

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege, Gastroenteritis	häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytenzahl erhöht	häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Alaninaminotransferase erhöht	häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Dermatitis und Ekzeme	gelegentlich
Untersuchungen	Kreatinin im Blut erhöht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	sehr häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kreatinin im Blut erhöht: Bei 10 % der Patienten zeigte sich gegenüber dem Ausgangswert ein Kreatininanstieg von mehr als 30 µmol/l bei gleichzeitiger *Anwendung* von Fenofibrat und Simvastatin, im Vergleich zu 4,4 % bei einer Statin-Monotherapie. Unter den Patienten mit Kombinationstherapie kam es bei 0,3 % zu einem klinisch relevanten Anstieg des Kreatinins auf Werte von ≥ 200 µmol/l.

Zusätzliche Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen der Festdosiskombination

Weitere, mit der Anwendung von Simvastatin- oder Fenofibrat-haltigen Arzneimitteln assoziierte Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach dem Inverkehrbringen beobachtet wurden und gegebenenfalls mit Cholib auftreten können, sind nachfolgend aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien beruhen auf den für Simvastatin und Fenofibrat vorliegenden Informationen aus den in der EU verfügbaren Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen (Fenofibrat)	Nebenwirkungen (Simvastatin)	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hämoglobin erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt		selten
		Anämie	selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit		selten
		Anaphylaxie	sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Diabetes mellitus****	nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	sehr selten
		Schlafstörung, einschließlich Alpträumen, Depression	nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		gelegentlich
		Parästhesie, Schwindelgefühl, periphere Neuropathie	selten
		Gedächtnis beeinträchtigt/ Gedächtnisverlust	selten
		Myasthenia gravis	nicht bekannt
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung	selten
		Okuläre Myasthenie	nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Thromboembolie (Lungenembolie, tiefe Beinvenenthrombose)*		gelegentlich

Systemorganklasse	Nebenwirkungen (Fenofibrat)	Nebenwirkungen (Simvastatin)	Häufigkeit
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Interstitielle Lungenerkrankung	nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastrointestinale klinische Zeichen und Symptome (Abdominalschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Flatulenz)		häufig
	Pankreatitis*		gelegentlich
		Obstipation, Dyspepsie	selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasen erhöht		häufig
	Cholelithiasis		gelegentlich
	Komplikationen der Cholelithiasis (z. B. Cholezystitis, Cholangitis, Gallenkolik usw.)		nicht bekannt
		Gamma-Glutamyltransferase erhöht	selten
		Hepatitis/Ikterus Leberversagen	sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Schwere kutane Reaktionen (z. B. Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Epidermolysis acuta toxica etc.)		nicht bekannt
	Hautallergie (z. B. Ausschlag, Pruritus, Urtikaria)		gelegentlich
	Alopezie		selten
	Lichtempfindlichkeitsreaktionen		selten
		Übersensibilitäts-syndrom***	selten
		Lichenoide Arzneimittellexantheme	sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Affektionen der Muskeln (z. B. Myalgie, Myositis, Muskelspasmen und Muskelschwäche)		gelegentlich
	Rhabdomyolyse mit oder ohne Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4)		selten
		Myopathie** Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)	selten
		Tendinopathie	nicht bekannt
		Muskelriss	sehr selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	sexuelle Funktionsstörung		gelegentlich
		Erektionsstörung	nicht bekannt
		Gynäkomastie	sehr selten

Systemorganklasse	Nebenwirkungen (Fenofibrat)	Nebenwirkungen (Simvastatin)	Häufigkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort		Asthenie	selten
Untersuchungen	Homozysteinspiegel im Blut erhöht (siehe Abschnitt 4.4)*****		sehr häufig
	Blutharnstoff erhöht		selten
		Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	selten
		Kreatinphosphokinase-spiegel im Blut erhöht	selten
		Glykosyliertes Hämoglobin erhöht	nicht bekannt
	Glukose im Blut erhöht	nicht bekannt	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Pankreatitis

* In der FIELD-Studie, einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 9.795 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wurde ein statistisch signifikanter Anstieg von Pankreatitisfällen bei Patienten in der Fenofibrat-Gruppe beobachtet, im Vergleich zu den Patienten in der Placebo-Gruppe (0,8 % im Vergleich zu 0,5 %; p = 0,031).

Thromboembolie

In der FIELD-Studie wurde auch ein statistisch signifikanter Anstieg der Lungenembolieinzidenz (0,7 % [32/4.900 Patienten] in der Placebo-Gruppe im Vergleich zu 1,1 % [53/4.895 Patienten] in der Fenofibrat-Gruppe; p = 0,022) und ein statistisch nicht signifikanter Anstieg der tiefen Beinvenenthrombose (1,0 % unter Placebo [48/4.900 Patienten] im Vergleich zu 1,4 % unter Fenofibrat [67/4.895 Patienten]; p = 0,074) berichtet.

Myopathie

** In einer klinischen Studie trat Myopathie bei Patienten, die mit Simvastatin 80 mg/Tag behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit 20 mg/Tag behandelt wurden, häufig auf (1,0 % im Vergleich zu 0,02 %).

Übersensibilitätssyndrom

*** Ein offensichtliches Übersensibilitätssyndrom, mit einigen der folgenden Merkmale, wurde selten berichtet: Angioödem, Lupus-ähnliches Syndrom, Polymyalgie rheumatica, Dermatomyositis, Vaskulitis, Thrombozytopenie, Eosinophilie, erhöhte Blutkörperchensenkungsrates (ESR), Arthritis und Arthralgie, Urtikaria, Photosensitivität, Fieber, Hitzegefühl, Dyspnoe und Unwohlsein.

Diabetes mellitus

**** Diabetes mellitus: Risikopatienten (Nüchtern glukose 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², vermehrte Triglyzeride, Hypertonie) sollten sowohl klinisch als auch biochemisch gemäß den nationalen Leitlinien überwacht werden.

Homozysteinspiegel im Blut erhöht

***** In der FIELD-Studie betrug der durchschnittliche Anstieg des Homozysteinspiegels im Blut der Patienten, die mit Fenofibrat behandelt wurden, 6,5 µmol/l und ging nach Absetzen der Fenofibrat-Behandlung wieder zurück.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Cholib

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Bei Verdacht auf eine Überdosierung sollte eine bedarfsgerechte symptomatische Behandlung und die jeweils geeigneten unterstützenden Maßnahmen bereitgestellt werden.

Fenofibrat

Bislang liegen nur Einzelfallmeldungen zu einer Überdosierung von Fenofibrat vor. Bei der Mehrheit der Fälle wurden keine Symptome einer Überdosierung berichtet. Fenofibrat kann nicht durch Hämodialyse aus dem Körper entfernt werden.

Simvastatin

Bisher wurden einige wenige Fälle einer Überdosierung von Simvastatin berichtet. Die größte eingenommene Dosis betrug 3,6 g. Alle Patienten erholten sich komplikationslos. Es gibt keine spezielle Behandlung für den Fall einer Überdosierung. In diesem Fall sollten symptomatische und unterstützende Maßnahmen Anwendung finden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10BA04

Wirkmechanismus

Fenofibrat

Fenofibrat ist ein Fibrinsäureabkömmling, dessen lipid-modifizierenden Wirkungen beim Menschen über die Aktivierung des *Peroxisome-Proliferator-Activated-Receptor* vom Typ Alpha (PPAR α) vermittelt werden.

Durch die Aktivierung von PPAR α regt Fenofibrat die Produktion von Lipoproteinlipase an und verringert die Produktion von Apoprotein CIII. Zudem induziert die Aktivierung von PPAR α auch einen Anstieg der Synthese der Apoproteine AI und AII.

Simvastatin

Simvastatin, ein inaktives Lacton, wird in der Leber zu der entsprechenden aktiven Form der Beta-Hydroxysäure hydrolysiert, welche eine starke inhibitorische Wirkung gegenüber der HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Reduktase) besitzt. Dieses Enzym katalysiert die Umsetzung von HMG-CoA zu Mevalonat, einem frühen und geschwindigkeitsbegrenzenden Schritt in der Biosynthese des Cholesterins.

Cholib

Cholib enthält Fenofibrat und Simvastatin, welche unterschiedliche Wirkungsweisen besitzen (siehe oben).

Pharmakodynamische Wirkungen

Fenofibrat

Studien mit Fenofibrat zu Lipoprotein-Fractionen zeigen Verringerungen der LDL-C- und VLDL-C-Spiegel. Die HDL-C-Spiegel steigen häufig an. Die LDL- und VLDL-Triglyzeride werden gesenkt. Die Gesamtwirkung ist ein Rückgang des Verhältnisses von Very-Low- und Low-Density-Lipoproteinen zu High-Density-Lipoproteinen.

Fenofibrat hat eine urikosurische Wirkung mit einer Verringerung der Harnsäurespiegel um circa 25 %.

Simvastatin

Es wurde gezeigt, dass Simvastatin sowohl normale als auch erhöhte LDL-C-Konzentrationen senken kann. LDL wird aus dem Very-Low-Density-Lipoprotein (VLDL) gebildet und vorrangig durch den hochaffinen LDL-Rezeptor abgebaut. Der Mechanismus hinter der LDL-senkenden Wirkung von Simvastatin umfasst möglicherweise sowohl die Reduktion der Konzentration an VLDL-Cholesterin (VLDL-C) als auch die Induktion des LDL-Rezeptors, was zu einer verringerten Produktion und einem gesteigerten Abbau von LDL-C führt. Auch die Konzentration an Apolipoprotein B fällt während der Behandlung mit Simvastatin erheblich. Darüber hinaus bewirkt Simvastatin auch einen moderaten Anstieg des HDL-C und eine moderate Abnahme der Plasmatriglyzeride. Durch diese Veränderungen verringert sich das Verhältnis von Gesamtcholesterin (GC) zu HDL-Cholesterin und von LDL-Cholesterin zu HDL-Cholesterin.

Cholib

Die jeweiligen Wirkungen von Simvastatin und Fenofibrat ergänzen sich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Cholib

Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms wurden vier Pivotalstudien durchgeführt. Insgesamt 7.583 Studienteilnehmer mit gemischter Dyslipidämie traten in eine 6-wöchige Statin-Einleitungsphase ein. Von diesen Studienteilnehmern wurden 2.474 Teilnehmer randomisiert einer 24-wöchigen Behandlung zugewiesen; 1.237 Teilnehmer erhielten eine Kombinationstherapie aus Fenofibrat und Simvastatin und 1.230 Teilnehmer erhielten eine Statin-Monotherapie, alle jeweils am Abend angewendet.

Verwendete Statine und Dosierungen:

		Woche 0 bis Woche 12		Woche 12 bis Woche 24	
Studie	6-wöchige Statin-Einleitung	Statin-Monotherapie	Fenofibrat/Simvastatin in Kombination	Statin-Monotherapie	Fenofibrat/Simvastatin in Kombination
0501	Simvastatin 20 mg	Simvastatin 40 mg	Simvastatin 20 mg	Simvastatin 40 mg	Simvastatin 40 mg
0502	Simvastatin 40 mg	Simvastatin 40 mg	Simvastatin 40 mg	Simvastatin 40 mg	Simvastatin 40 mg
0503	Atorvastatin 10 mg	Atorvastatin 10 mg	Simvastatin 20 mg	Atorvastatin 20 mg	Simvastatin 40 mg
0504	Pravastatin 40 mg	Pravastatin 40 mg	Simvastatin 20 mg	Pravastatin 40 mg	Simvastatin 40 mg

Cholib 145/40

Die Studie 0502 untersuchte eine konstante Dosierung der Kombination aus Fenofibrat und Simvastatin gegenüber einer Statin-Vergleichssubstanz über die 24-wöchige doppelblinde Phase. Der primäre Wirksamkeitsparameter war die Überlegenheit der Kombination aus 145 mg Fenofibrat und 40 mg Simvastatin gegenüber 40 mg Simvastatin allein im Hinblick auf die Abnahme der Triglyzeride (TG) und des LDL-C und den Anstieg des HDL-C in Woche 12.

Sowohl nach 12 Wochen als auch nach 24 Wochen war die Kombination aus Fenofibrat 145 mg und Simvastatin 40 mg (F145/S40) der alleinigen Anwendung von Simvastatin 40 mg (S40) hinsichtlich

der Abnahme von TG und dem Anstieg von HDL-C überlegen.

Eine Überlegenheit in der Reduktion des LDL-C konnte für die Kombination F145/S40 im Vergleich zu S40 nur in Woche 24 gezeigt werden, beginnend mit einer statistisch nicht signifikanten zusätzlichen Reduktion des LDL-C um 1,2 % in Woche 12 bis zur statistisch signifikanten Verringerung um 7,2 % in Woche 24.

Prozentuale Veränderung von TG, LDL-C und HDL-C von Studienbeginn bis Woche 12 und 24				
Gesamtgruppe der Probanden (Full Analysis Set)				
Lipidparameter	Feno 145 + Simva 40 (n = 221)	Simva 40 (n = 219)	Therapievergleich*	p-Wert
Nach 12 Wochen	Veränderung Mittelwert (SA) in %			
TG	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
LDL-C	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
HDL-C	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
Nach 24 Wochen	Veränderung Mittelwert (SA) in %			
TG	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
LDL-C	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
HDL-C	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

*Der Therapievergleich besteht in der Darstellung des Unterschieds zwischen den LS-Mittelwerten für Feno 145 + Simva 40 und Simva 40 sowie den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen. Die Auswirkungen auf die relevanten biologischen Parameter nach 24 Wochen sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Die Kombination F145/S40 war bei allen Parametern, mit Ausnahme des Anstiegs von Apo AI, statistisch signifikant überlegen.

Kovarianzanalyse (ANCOVA) der prozentualen Veränderung von GC, Nicht-HDL-C, Apo AI, Apo B, Apo B/Apo AI und Fibrinogen von Studienbeginn bis Woche 24 – Gesamtgruppe der Probanden (Full Analysis Set)					
Parameter	Behandlungsgruppe	N	Mittelwerte (SA)*	Therapievergleich*	p-Wert
GC (mmol/l)	Feno 145 +	213	-4,95 (18,59)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
	Simva 40 Simva 40	203	1,69 (20,45)		
Nicht-HDL-C (mmol/l)	Feno 145 +	213	-7,62 (23,94)	-10,33 (-14,94; -5,72)	<0,001
	Simva 40 Simva 40	203	2,52 (26,42)		
Apo AI (g/l)	Feno 145 +	204	5,79 (15,96)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084
	Simva 40 Simva 40	194	4,02 (13,37)		
Apo B (g/l)	Feno 145 +	204	-2,95 (21,88)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
	Simva 40 Simva 40	194	6,04 (26,29)		

Kovarianzanalyse (ANCOVA) der prozentualen Veränderung von GC, Nicht-HDL-C, Apo AI, Apo B, Apo B/Apo AI und Fibrinogen von Studienbeginn bis Woche 24 – Gesamtgruppe der Probanden (Full Analysis Set)					
Parameter	Behandlungsgruppe	N	Mittelwerte (SA)*	Therapievergleich*	p-Wert
Apo B/Apo AI	Feno 145 +	204	-4,93 (41,66)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
	Simva 40 Simva 40	194	3,08 (26,85)		
Fibrinogen* (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

*Der Therapievergleich besteht in der Darstellung des Unterschieds zwischen den LS-Mittelwerten für Feno 145 + Simva 40 und Simva 40 sowie den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen. LS: Least Squares; SA: Standardabweichung

Cholib 145/20

Die Studie 0501 untersuchte zwei verschiedene Dosierungen der Kombination aus Fenofibrat und Simvastatin gegenüber Simvastatin 40 mg über eine doppelblinde Phase von 24 Wochen. Der primäre Wirksamkeitsparameter war die Überlegenheit der Kombination Fenofibrat 145 mg und Simvastatin 20 mg im Vergleich zu Simvastatin 40 mg in Bezug auf die TG-Abnahme und den HDL-C-Anstieg sowie die Nichtunterlegenheit bei der LDL-C-Abnahme in Woche 12.

Prozentuale Veränderung von Studienbeginn bis Woche 12 Gesamtgruppe der Probanden (Full Analysis Set)				
Parameter	Feno 145 + Simva 20 (n = 493) Mittelwert (SA)	Simva 40 (n = 505) Mittelwert (SA)	Therapievergleich*	p-Wert
TG (mmol/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
LDL-C (mmol/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	NA
HDL-C (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
GC (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Nicht-HDL-C (mmol/l)	-9,79 (21,32)	-9,79 (20,14)	-0,11 (-2,61; 2,39)	0,931
Apo AI (g/l)	3,97 (13,15)	0,94 (13,03)	2,98 (1,42; 4,55)	<0,001
Apo B (g/l)	-6,52 (21,12)	-7,97 (17,98)	1,22 (-1,19; 3,63)	0,320
Apo B/Apo AI	-8,49 (24,42)	-7,94 (18,96)	-0,73 (-3,44; 1,97)	0,595
Fibrinogen (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

*Therapievergleich: Unterschied zwischen den LS-Mittelwerten für Feno 145 + Simva 20 und Simva 40 sowie den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen

Nach den ersten 12 Wochen der Behandlung war die Kombination aus 145 mg Fenofibrat und 20 mg Simvastatin der Vergleichssubstanz 40 mg Simvastatin hinsichtlich der Parameter TG-Reduktion und HDL-C-Anstieg überlegen. Das Nichtunterlegenheitskriterium für LDL-C konnte jedoch nicht erreicht werden. Die Kombination aus 145 mg Fenofibrat und 20 mg Simvastatin zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit bei dem Anstieg von Apo AI und der Abnahme von Fibrinogen im Vergleich zu Simvastatin 40 mg allein.

Unterstützende Studie

Bei der Lipidstudie „Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes“ (ACCORD) handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit 5.518 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die zusätzlich zu Simvastatin mit Fenofibrat behandelt wurden. Die Kombinationstherapie aus Fenofibrat und Simvastatin zeigte keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie bei dem zusammengesetzten primären Outcome aus nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod (Hazard Ratio [HR] 0,92; 95%-KI 0,79-1,08; p = 0,32; absolute Risikoreduktion 0,74 %). In der vorher festgelegten

Subgruppe mit Dyslipidämie-Patienten, definiert als die Teilnehmer im untersten Tertil bei HDL-C (≤ 34 mg/dl oder 0,88 mmol/l) und dem höchsten Tertil bei TG (≥ 204 mg/dl oder 2,3 mmol/l) bei Studienbeginn, demonstrierte die Behandlung aus Fenofibrat plus Simvastatin eine relative Reduktion von 31 %, verglichen mit der Simvastatin-Monotherapie, bei dem zusammengesetzten primären Outcome (Hazard Ratio [HR] 0,69; 95%-KI 0,49-0,97; $p = 0,03$; absolute Risikoreduktion 4,95 %). Eine weitere, vorher festgelegte Subgruppenanalyse ermittelte eine statistisch signifikante geschlechtsspezifische Wechselwirkung ($p = 0,01$), die auf einen möglichen Nutzen der Kombinationsbehandlung beim Mann hinweist ($p = 0,037$), aber auf ein potenziell höheres Risiko für den primären Outcome bei Frauen unter Behandlung mit der Kombinationstherapie im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie ($p = 0,069$). Dies wurde nicht in der zuvor genannten Patientensubgruppe mit Dyslipidämie beobachtet, allerdings lagen hier ebenfalls keine klaren Belege für einen Nutzen bei Dyslipidämie-Patientinnen vor, die mit Fenofibrat plus Simvastatin behandelt wurden. Eine mögliche nachteilige Wirkung in dieser Subgruppe konnte nicht ausgeschlossen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cholib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der kombinierten Hyperlipidämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das Verhältnis der geometrischen Mittel und das 90%-KI für den Vergleich von AUC, AUC(0-t) und C_{\max} für Fenofibrinsäure, Simvastatin und Simvastatinsäure der Festdosiskombination Cholib 145 mg/40 mg und der begleitenden Verabreichung der separaten Tabletten mit Fenofibrat 145 mg und Simvastatin 40 mg, wie im klinischen Entwicklungsprogramm verwendet, lagen innerhalb des 80-125%-Bioäquivalenzintervalls.

Resorption

Die Plasma-Spitzenkonzentrationen (C_{\max}) von Fenofibrat wurden innerhalb von 2 bis 4 Stunden nach der oralen Anwendung erreicht. Bei der kontinuierlichen Behandlung sind die Plasmakonzentrationen bei jedem Individuum stabil.

Fenofibrat ist wasserunlöslich und muss zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um die Resorption zu erleichtern. Die Verwendung von mikronisiertem Fenofibrat und NanoCrystal® Technologie für die Formulierung der Tablette mit Fenofibrat 145 mg verbessert die Resorption.

Entgegen den vorherigen Fenofibrat-Formulierungen ist die Plasma-Spitzenkonzentration und die Gesamtexposition gegenüber dieser Formulierung unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Eine Studie zu den Auswirkungen von Nahrung, bei welcher diese Formulierung der Tabletten mit Fenofibrat 145 mg an normalgesunde männliche und weibliche Probanden im Nüchternzustand und zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit angewendet wurde, deutete darauf hin, dass die Exposition (AUC und C_{\max}) gegenüber der Fenofibrinsäure nicht durch Nahrung beeinflusst wird. Somit kann das Fenofibrat von Cholib ohne Rücksicht auf die Mahlzeiten eingenommen werden. Kinetikstudien nach der Anwendung einer Einzeldosis und bei kontinuierlicher Behandlung zeigten, dass es zu keiner Akkumulation des Arzneimittels kommt.

Simvastatin ist ein inaktives Lacton, welches *in vivo* leicht zu der entsprechenden Beta-Hydroxysäure hydrolysiert wird, einem starken Inhibitor der HMG-CoA-Reduktase. Die Hydrolyse findet hauptsächlich in der Leber statt. Die Hydrolyserate im menschlichen Plasma ist sehr gering.

Simvastatin wird gut resorbiert und erfährt eine ausgeprägte First-Pass-Extraktion durch die Leber. Dabei ist die Extraktion in der Leber vom hepatischen Blutfluss abhängig. Die Leber ist der primäre Wirkort der aktiven Form. Die Verfügbarkeit der Beta-Hydroxysäure im Systemkreislauf betrug nach einer oralen Anwendung von Simvastatin weniger als 5 % der Dosis. Die Plasma-Spitzenkonzentration des aktiven Inhibitors wird innerhalb von circa 1–2 Stunden nach der

Gabe von Simvastatin erreicht. Die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung wirkt sich nicht auf die Resorption aus.

Untersuchungen zur Pharmakokinetik der Einzel- und Mehrfachanwendung von Simvastatin zeigten keine Akkumulation des Arzneimittels nach Mehrfachanwendung.

Verteilung

Fenofibrinsäure ist stark an Plasmaalbumin gebunden (mehr als 99 %).

Die Proteinbindung von Simvastatin und seinem aktiven Metaboliten beträgt mehr als 95 %.

Biotransformation und Elimination

Nach oraler Anwendung wird Fenofibrat rasch durch Esterasen zur Fenofibrinsäure, dem aktiven Metaboliten, hydrolysiert. Es lässt sich kein unverändertes Fenofibrat im Plasma nachweisen.

Fenofibrat ist zudem kein Substrat von CYP 3A4. Es ist kein hepatischer mikrosomaler Metabolismus beteiligt.

Das Arzneimittel wird hauptsächlich in den Harn ausgeschieden. Die Elimination erfolgt praktisch vollständig innerhalb von 6 Tagen. Fenofibrat wird hauptsächlich in Form von Fenofibrinsäure und seinem Glucuronid-Konjugat ausgeschieden. Bei älteren Patienten ist die apparente Gesamtplasmaclearance der Fenofibrinsäure nicht verändert.

Kinetikstudien nach der Anwendung einer Einmaldosis und bei kontinuierlicher Behandlung zeigten, dass es zu keiner Akkumulation des Arzneimittels kommt. Fenofibrinsäure wird durch Hämodialyse nicht aus dem Körper entfernt.

Mittlere Plasmahalbwertszeit: Die Eliminationshalbwertszeit der Fenofibrinsäure aus dem Plasma beträgt circa 20 Stunden.

Simvastatin ist ein Substrat des CYP 3A4 und des BCRP-Efflux-Transporters. Simvastatin wird aktiv über den Transporter OATP1B1 in die Hepatozyten aufgenommen. Die im menschlichen Plasma vorliegenden Hauptmetaboliten von Simvastatin sind die Beta-Hydroxysäure und vier weitere aktive Metaboliten. Nach oraler Anwendung von radioaktivem Simvastatin an den Menschen wurde die Radioaktivität innerhalb von 96 Stunden zu 13 % in den Harn und zu 60 % in den Stuhl ausgeschieden. Die aus dem Stuhl wiedergewonnene Menge entspricht den Äquivalenten des resorbierten und in die Galle ausgeschiedenen Arzneimittels sowie dem nicht resorbierten Arzneimittel. Nach einer intravenösen Injektion des Beta-Hydroxysäure-Metaboliten betrug dessen Halbwertszeit durchschnittlich 1,9 Stunden. Lediglich eine Menge von durchschnittlich 0,3 % der intravenösen Dosis wurde als Inhibitor in den Harn ausgeschieden.

Die Auswirkungen der wiederholten Anwendung von Fenofibrat auf die Pharmakokinetik von Simvastatin bei Einmal- oder Mehrfachanwendung wurden in zwei kleinen Studien (n = 12) und im Anschluss in einer größeren Studie (n = 85) an gesunden Probanden untersucht.

In einer Studie war die AUC von Simvastatinsäure (SVA), einem wichtigen aktiven Metaboliten von Simvastatin, um 42 % (90%-KI 24 %-56 %) verringert, wenn eine Einmalanwendung von 40 mg Simvastatin zusammen mit der wiederholten Anwendung von Fenofibrat 160 mg erfolgte. In der anderen Studie (Bergman et al., 2004) führte die Mehrfachanwendung von sowohl 80 mg Simvastatin als auch 160 mg Fenofibrat zu einer Verringerung der AUC von SVA um 36 % (90%-KI 30 %-42 %). In der größeren Studie wurde eine Reduktion der AUC von SVA um 21 % (90%-KI 14 %-27 %) beobachtet, wenn Simvastatin 40 mg und Fenofibrat 145 mg wiederholt zusammen am Abend angewendet wurden. Dies unterschied sich nicht signifikant von der Verringerung der Simvastatinsäure-AUC um 29 % (90%-KI 22 %-35 %) bei kombinierter *Anwendung* mit einem Abstand von 12 Stunden: Simvastatin 40 mg am Abend und Fenofibrat 145 mg am Morgen.

Ob Fenofibrat eine Wirkung auf andere aktive Metaboliten von Simvastatin hat, wurde nicht untersucht.

Der genaue Mechanismus hinter dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Die verfügbaren klinischen Daten haben keinen signifikanten Unterschied bei der Reduktion des LDL-C gegenüber der LDL-C-Kontrolle durch eine Simvastatin-Monotherapie zu Beginn der Behandlung gezeigt.

Die wiederholte *Anwendung* von 40 mg oder 80 mg Simvastatin, die höchste zugelassene Dosis, wirkte sich nicht auf die Plasmakonzentrationen der Fenofibrinsäure unter steady-state-Bedingungen aus.

Spezielle Bevölkerungsgruppen

Träger des c.521T>C Allels des SLCO1B1-Gens haben eine niedrigere OATP1B1-Aktivität. Die mittlere Exposition (AUC) des aktiven Hauptmetaboliten, Simvastatinsäure, liegt bei heterozygoten Trägern (CT) des C-Allels, relativ zu der von Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT), bei 120 % und bei homozygoten (CC) Trägern bei 221 %. Das C-Allel hat in der europäischen Bevölkerung eine Häufigkeit von 18 %. Bei Patienten mit SLCO1B1-Polymorphismus besteht ein Risiko für eine verstärkte Simvastatin-Exposition, welche zu einem erhöhten Rhabdomyolyse-Risiko führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine präklinischen Studien zu der Festdosiskombination Cholib durchgeführt.

Fenofibrat

Studien zur akuten Toxizität haben keine relevanten Informationen zur spezifischen Toxizität von Fenofibrat erbracht.

In einer 3-monatigen, nicht klinischen Studie zur oralen Anwendung von Fenofibrinsäure, dem aktiven Metaboliten von Fenofibrat, an Rattenspezies zeigte sich eine Skelettmuskelttoxizität (insbesondere bei Muskeln mit vielen Typ-1-Muskelfasern bzw. langsamen oxidativen Fasern) und eine Degeneration des Herzens, eine Anämie und eine Verringerung des Körpergewichts, und zwar bei Expositionen von mindestens dem 50-Fachen der humanen Exposition mit Skeletttoxizität und mehr als dem 15-Fachen der Exposition mit Toxizität am Herzmuskel.

Reversible Ulzera und Erosionen im Gastrointestinaltrakt traten bei Hunden auf, die über 3 Monate Expositionen ausgesetzt wurden, die circa dem 7-Fachen der humantherapeutischen Exposition (AUC) entsprachen.

Studien zur Mutagenität von Fenofibrat fielen negativ aus.

Bei Ratten und Mäusen wurden in Karzinogenitätsstudien Lebertumoren gefunden, die auf die Peroxisomenproliferation zurückzuführen sind. Diese Veränderungen sind spezifisch für Nager und wurden bei anderen Spezies und vergleichbaren Dosisstufen nicht beobachtet. Dies hat keine Relevanz für die therapeutische Anwendung beim Menschen.

Studien in Mäusen, Ratten und Kaninchen zeigten keine teratogenen Wirkungen auf. Embryotoxische Wirkungen wurden bei Dosen im Bereich der maternalen Toxizität beobachtet. Bei hohen Dosen zeigten sich eine Verlängerung der Trächtigkeitsdauer und Schwierigkeiten bei der Geburt.

In nicht klinischen Studien zur Reproduktionstoxizität mit Fenofibrat wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität ermittelt. Bei Studien zur Toxizität mit wiederholter Anwendung von Fenofibrinsäure in jungen Hunden wurden jedoch reversible Hypospermie, testikuläre Vakuolisierung sowie unreife Ovarien beobachtet.

Simvastatin

Basierend auf den konventionellen tierexperimentellen Studien zur Pharmakodynamik, Toxizität bei wiederholter Anwendung, Gentoxizität und Karzinogenität bestehen keine weiteren Risiken für den Patienten, als die durch den pharmakologischen Wirkmechanismus zu erwartenden. In den maximal tolerierbaren Dosen bei der Ratte als auch dem Kaninchen hatte Simvastatin keine fetalen

Missbildungen zur Folge und zeigt keine Auswirkungen auf die Fertilität, Reproduktionsfunktion oder die neonatale Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Buthylhydroxyanisol (E 320)
Lactose-Monohydrat
Natriumdodecylsulfat
Maisstärke
Docusat-Natrium
Sucrose
Citronensäure-Monohydrat (E 330)
Hypromellose (E 464)
Crospovidon (E 1202)
Magnesiumstearat (E 572)
Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet (bestehend aus mikrokristalliner Cellulose und hochdispersem Siliciumdioxid)
Ascorbinsäure (E 300)

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Titandioxid (E 171)
Talkum (E 553b)
Entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E 322)
Xanthangummi (E 415)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/Alu-Blisterpackungen
Packungsgrößen: 10, 30 und 90 Filmtabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. August 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Mai 2018

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

Mylan Hungary Ltd.
Mylan utca 1.
Komarom, 2900
Ungarn

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cholib 145 mg/20 mg Filmtabletten
Fenofibrat/Simvastatin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 145 mg Fenofibrat und 20 mg Simvastatin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält: Lactose, Sucrose, entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E 322), Gelborange S (E 110).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten
30 Filmtabletten
90 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/13/866/001 10 Filmtabletten
EU/1/13/866/002 30 Filmtabletten
EU/1/13/866/005 90 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Cholib 145 mg/20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

< PC: {Nummer} [Produktcode]
SN: {Nummer} [Seriennummer]
NN: {Nummer} [nationale Kostenerstattungsnummer oder eine anderen nationale Nummer zur Identifizierung des Arzneimittels]>

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cholib 145 mg/20 mg Tabletten
Fenofibrat/Simvastatin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Viartis

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cholib 145 mg/40 mg Filmtabletten
Fenofibrat/Simvastatin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 145 mg Fenofibrat und 40 mg Simvastatin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält: Lactose, Sucrose, entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E 322)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten
30 Filmtabletten
90 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/13/866/003 10 Filmtabletten
EU/1/13/866/004 30 Filmtabletten
EU/1/13/866/006 90 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Cholib 145 mg/40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

< PC: {Nummer} [Produktcode]
SN: {Nummer} [Seriennummer]
NN: {Nummer} [nationale Kostenerstattungsnummer oder eine anderen nationale Nummer zur Identifizierung des Arzneimittels]>

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cholib 145 mg/40 mg Tabletten
Fenofibrat/Simvastatin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Viatrix

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Cholib 145 mg/20 mg Filmtabletten

Fenofibrat/Simvastatin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Cholib und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Cholib beachten?
3. Wie ist Cholib einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Cholib aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Cholib und wofür wird es angewendet?

Cholib enthält zwei verschiedene Wirkstoffe: Fenofibrat (aus der Gruppe der sogenannten „Fibrate“) und Simvastatin (aus der Gruppe der sogenannten „Statine“). Beide werden eingesetzt, um die Spiegel an Gesamtcholesterin, „schlechtem“ Cholesterin (LDL-Cholesterin) und Fettstoffen, den sogenannten Triglyzeriden, im Blut zu senken. Darüber hinaus erhöhen sie beide die Spiegel an „gutem“ Cholesterin (HDL-Cholesterin).

Was sollte ich über Cholesterin und Triglyzeride wissen?

Cholesterin ist eines von mehreren verschiedenen Fetten im Blut. Das so genannte Gesamtcholesterin setzt sich hauptsächlich aus LDL- und HDL-Cholesterin zusammen.

LDL-Cholesterin wird häufig als „schlechtes“ Cholesterin bezeichnet, weil es sich in den Wänden der Arterien ablagern und Plaque bilden kann. Mit der Zeit kann diese Plaque-Ablagerung zu einer Verstopfung der Arterien führen.

HDL-Cholesterin wird häufig als „gutes“ Cholesterin bezeichnet, weil es der Ablagerung von „schlechtem“ Cholesterin in den Arterien entgegenwirkt und vor Herzerkrankungen schützt.

Triglyzeride gehören ebenfalls zu den Fetten im Blut. Sie können bei Ihnen die Gefahr von Herzproblemen erhöhen.

Bei den meisten Menschen zeigen sich zunächst keinerlei Anzeichen für Cholesterin- oder Triglyzeridprobleme. Ihr Arzt kann Ihren Lipidspiegel mit einem einfachen Bluttest messen. Lassen Sie Ihren Lipidspiegel regelmäßig bei Ihrem Arzt kontrollieren.

Cholib wird bei Erwachsenen mit hohem Risiko für Probleme wie Herzinfarkt oder Schlaganfall, die erhöhte Werte für zwei Arten von Blutfetten (Triglyzeride und LDL-Cholesterin) aufweisen, angewendet. Es wird angewendet, um die Triglyzeride abzusenken und das „gute“ Cholesterin (HDL-Cholesterin) bei Patienten zu erhöhen, bei denen das „schlechte“ Cholesterin

(LDL-Cholesterin) bereits mit der alleinigen Anwendung von Simvastatin in einer Dosis von 20 mg kontrolliert wird.

Während der Behandlung mit Cholib müssen Sie Ihre fettarme Diät oder Ihre anderen Maßnahmen (z. B. körperliche Bewegung, Gewichtsreduktion) fortführen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Cholib beachten?

Cholib darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Fenofibrat oder Simvastatin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile von Cholib sind
- wenn Sie allergisch gegen Erdnuss, Erdnussöl oder entölte Phospholipide aus Sojabohnen oder verwandte Substanzen sind
- wenn Sie während der Einnahme anderer Arzneimittel eine allergische Reaktion oder eine Hautschädigung durch Sonnen- oder UV-Licht erlitten haben (zu diesen Arzneimitteln zählen andere Fibrate und ein entzündungshemmendes Arzneimittel namens Ketoprofen)
- wenn Sie Probleme mit der Leber oder Gallenblase haben
- wenn Sie an einer Pankreatitis leiden (einer entzündeten Bauchspeicheldrüse, die Bauchschmerzen verursacht), die nicht durch zu hohe Blutfettwerte verursacht ist
- wenn Sie an mittelschweren oder schweren Nierenproblemen leiden
- wenn es bei Ihnen in der Vergangenheit während einer Behandlung zur Senkung der Blutfettspiegel entweder mit den Wirkstoffen dieses Arzneimittels oder mit anderen Statinen (z. B. Atorvastatin, Pravastatin oder Rosuvastatin) oder Fibraten (z. B. Bezafibrat oder Gemfibrozil) zu Muskelproblemen gekommen ist
- wenn Sie bereits die folgenden Arzneimittel einnehmen:
 - o Danazol (ein künstlich hergestelltes Hormon zur Behandlung der Endometriose)
 - o Ciclosporin (ein häufig bei Patienten nach Organtransplantation angewendetes Arzneimittel)
 - o Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol oder Posaconazol (Arzneimittel gegen Pilzinfektionen)
 - o HIV-Proteasehemmer wie z. B. Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir und Saquinavir (bei HIV-Infektionen und AIDS angewendete Arzneimittel)
 - o Cobicistat (Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion)
 - o Glecaprevir oder Pibrentasvir (zur Behandlung von Hepatitis C-Virusinfektionen)
 - o Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin (Arzneimittel gegen bakterielle Infektionen)
 - o Nefazodon (ein Arzneimittel gegen Depression)
- wenn Sie bereits mit folgenden Arzneimitteln behandelt werden und diese Behandlung auch fortsetzen:
 - o einem Fibrat (z. B. Gemfibrozil)
 - o einem Statin (Arzneimittel zum Absenken der Blutfettwerte, z. B. Simvastatin, Atorvastatin)
- wenn Sie jünger als 18 Jahre sind
- wenn Sie schwanger sind oder ein Kind stillen

Sie dürfen Cholib nicht einnehmen, wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Cholib einnehmen, wenn:

- Sie an einer Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) leiden

- Sie in naher Zukunft operiert werden müssen. Gegebenenfalls müssen Sie die Einnahme von Cholib für kurze Zeit unterbrechen
- Sie große Mengen an Alkohol konsumieren (mehr als 21 Einheiten (210 ml) reinen Alkohol pro Woche)
- Sie unter Brustschmerzen und Atemlosigkeit leiden. Dies können Anzeichen für ein Blutgerinnsel in der Lunge (Lungenembolie) sein
- Sie an einer schweren Lungenkrankheit leiden
- Sie an einer Nierenerkrankung leiden
- Sie oder ein naher Familienangehöriger unter einem Muskelproblem leidet, welches familiär gehäuft auftritt
- Sie aktuell ein Arzneimittel mit der Bezeichnung Fusidinsäure (ein Arzneimittel gegen bakterielle Infektionen) einnehmen oder in den vergangenen sieben Tagen eingenommen oder erhalten haben
- Sie antivirale Hepatitis C-Arzneimittel wie Elbasvir oder Grazoprevir einnehmen (zur Behandlung von Hepatitis C-Virusinfektionen)
- Sie Myasthenie (eine Erkrankung mit allgemeiner Muskelschwäche, einschließlich in einigen Fällen einer Schwäche der Atemmuskulatur) oder okuläre Myasthenie (eine Erkrankung, die eine Muskelschwäche der Augen verursacht) haben oder hatten, da Statine diese Erkrankung manchmal verschlimmern oder zum Auftreten von Myasthenie führen können (siehe Abschnitt 4).

Wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Cholib einnehmen. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Informieren Sie ebenfalls Ihren Arzt oder Apotheker, wenn bei Ihnen anhaltende Muskelschwäche auftritt. Zur Diagnose und Behandlung dieses Zustands sind möglicherweise weitere Untersuchungen und Arzneimittel notwendig.

Ihr Arzt sollte einen Bluttest durchführen, bevor Sie mit der Einnahme von Cholib beginnen. Damit soll überprüft werden, wie gut die Funktion Ihrer Leber ist.

Möglicherweise möchte Ihr Arzt auch Bluttests durchführen, um die Funktion Ihrer Leber nach Beginn der Einnahme von Cholib zu überprüfen.

Wenn Sie an Diabetes leiden oder bei Ihnen ein Diabetesrisiko besteht, wird Ihr Arzt Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel genau überwachen. Sie tragen ein Diabetesrisiko, wenn Sie hohe Blutzucker- und Blutfettwerte haben, übergewichtig sind und unter einem hohen Blutdruck leiden.

Möglicherweise führt Ihr Arzt einen Bluttest durch, um Ihre Muskeln vor und nach Beginn der Behandlung zu überprüfen.

Kinder und Jugendliche

Cholib darf nicht bei Kindern und Jugendlichen (im Alter unter 18 Jahren) angewendet werden.

Einnahme von Cholib zusammen mit anderen Arzneimitteln:

Informieren Sie unbedingt Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies betrifft auch nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, einschließlich pflanzlicher Arzneimittel.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines oder mehrere der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- o Danazol (ein künstlich hergestelltes Hormon zur Behandlung der Endometriose)
- o Ciclosporin (ein häufig bei Patienten nach Organtransplantation angewendetes Arzneimittel)
- o Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol oder Posaconazol (Arzneimittel gegen Pilzinfektionen)
- o HIV-Proteasehemmer wie z. B. Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir und Saquinavir (bei HIV-Infektionen und AIDS angewendete Arzneimittel)
- o Cobicistat (Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion)
- o Glecaprevir oder Pibrentasvir (zur Behandlung von Hepatitis C-Virusinfektionen)
- o Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin (Arzneimittel gegen bakterielle Infektionen)
- o Nefazodon (ein Arzneimittel gegen Depression)
- o ein Fibrat (z. B. Fenofibrat, Gemfibrozil)
- o ein Statin (z. B. Simvastatin, Atorvastatin)

Sie dürfen Cholib nicht einnehmen, wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere dann, wenn Sie eines oder mehrere der folgenden Arzneimittel einnehmen (die Einnahme von Cholib zusammen mit diesen Arzneimitteln kann das Risiko für Muskelprobleme erhöhen):

- hohe Dosen (mindestens 1 Gramm pro Tag) an Niacin (Nicotinsäure) oder einer Behandlung, die Niacin enthält (Arzneimittel zum Absenken der Blutfettwerte)
- Colchicin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Gicht)

Nehmen Sie keine Fusidinsäure (ein Arzneimittel gegen bakterielle Infektionen) ein, solange Sie das vorliegende Arzneimittel anwenden.

Abgesehen von den vorgenannten Arzneimitteln, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines oder mehrere der folgenden Arzneimittel einnehmen, kürzlich eingenommen haben oder beabsichtigen, eines dieser Arzneimittel einzunehmen:

- Gerinnungshemmer wie z. B. Warfarin, Fluindion, Phenprocoumon oder Acenocoumarol (Arzneimittel zur Vorbeugung von Blutgerinnseln)
- Pioglitazon (eine spezielle Arzneimittelklasse zur Behandlung von Diabetes)
- Rifampicin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose)
- Elbasvir oder Grazoprevir (zur Behandlung von Hepatitis C-Virusinfektionen)

Wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Cholib einnehmen. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Einnahme von Cholib zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Grapefruitsaft enthält einen oder mehrere Bestandteile, welche die Verwendung von Cholib im Körper verändern. Nehmen Sie zusammen mit Cholib keinen Grapefruitsaft zu sich, da dies das Risiko für Muskelprobleme erhöhen kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Nehmen Sie Cholib nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Falls Sie während der Einnahme von Cholib schwanger werden, beenden Sie sofort die Einnahme und wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Nehmen Sie Cholib nicht ein, wenn Sie stillen oder planen, Ihr Baby zu stillen, da nicht bekannt ist, ob das Arzneimittel in die Muttermilch übergeht.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen:

Es ist unwahrscheinlich, dass Cholib Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen hat. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass bei einigen Personen nach der Einnahme von Cholib Schwindel auftritt.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Cholib

Cholib enthält Zuckerarten, die Lactose und Sucrose genannt werden. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Cholib enthält entölte Phospholipide aus Sojabohnen. Sie dürfen Cholib nicht anwenden, wenn Sie allergisch gegen Erdnuss, Soja oder Erdnussöl sind.

Cholib enthält Gelborange S (E 110), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

3. Wie ist Cholib einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird die für Sie angemessene Dosierungsstärke festlegen, abhängig von Ihrer Erkrankung, Ihrer aktuellen Behandlung und Ihrem persönlichen Risikostatus.

Die übliche Dosis beträgt eine Tablette pro Tag.

Sie können Cholib zu oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

Schlucken Sie die Tablette mit einem Glas Wasser.

Zerstoßen oder zerkauen Sie die Tablette nicht.

Setzen Sie die fettarme Diät oder die anderen Maßnahmen (z. B. körperliche Bewegung, Gewichtsreduktion) während der Einnahme von Cholib fort.

Wenn Sie eine größere Menge von Cholib eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Cholib eingenommen haben, als Sie sollten, oder wenn eine andere Person Ihr Arzneimittel eingenommen hat, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker oder wenden Sie sich an das nächste Krankenhaus.

Wenn Sie die Einnahme von Cholib vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Nehmen Sie die nächste Tablette zur regulären Zeit am nächsten Tag ein. Wenn Sie Bedenken hierzu haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch Cholib Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

- Nicht erklärbarer Muskelschmerz, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche kann ein Anzeichen für Muskelabbau sein. Wenden Sie sich daher bitte sofort an Ihren Arzt, wenn diese

Symptome bei Ihnen auftreten. Der Grund hierfür ist, dass in seltenen Fällen schwerwiegende Muskelprobleme aufgetreten sind, einschließlich eines Muskelabbaus, der zu einem Nierenschaden führt. Sehr selten sind Todesfälle aufgetreten. Im Vergleich zu einer alleinigen Behandlung mit einem Fibrat oder einem Statin ist das Risiko eines Muskelabbaus erhöht, wenn Sie diese 2 Arzneimittel, wie in Cholib, zusammen einnehmen. Das Risiko ist höher bei weiblichen Patienten oder Patienten ab einem Alter von 65 Jahren.

Bei einigen Patienten traten während der Einnahme von Fenofibrat oder Simvastatin (beides Wirkstoffe in Cholib) die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auf:

- Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen) mit Schwellungen von Gesicht, Zunge und Rachen, die Probleme beim Atmen verursachen können (Angioödem) (selten)
- eine schwere allergische Reaktion, die Probleme beim Atmen oder Schwindel verursacht (Anaphylaxie) (sehr selten)
- Überempfindlichkeitsreaktion gegen Cholib mit Symptomen wie Gelenkschmerzen und –entzündung, Entzündung der Blutgefäße, unübliche blaue Flecken, Hautausschlag und –schwellung, Quaddeln, Hautempfindlichkeit gegenüber der Sonne, Fieber, Hitzegefühl, Kurzatmigkeit und sich unwohl fühlen, lupusähnliches Krankheitsbild (einschließlich Ausschlag, Gelenkerkrankungen und Wirkungen auf die weißen Blutzellen).
- Krämpfe oder schmerzhafte, empfindliche oder schwache Muskeln, Muskelriss – dies können Anzeichen von Muskelentzündung oder Muskelabbau sein, wodurch es zu einem Nierenschaden oder sogar zum Tod kommen kann
- Magenschmerzen – dies kann ein Anzeichen einer Bauchspeicheldrüsenentzündung sein (Pankreatitis)
- Brustschmerzen und Atemlosigkeit – dies können Anzeichen eines Blutgerinnsels in der Lunge sein (Lungenembolie)
- Schmerz in den Beinen, Rötung oder Schwellung der Beine – dies können Anzeichen eines Blutgerinnsels im Bein sein (tiefe Beinvenenthrombose)
- Gelbfärbung der Haut und des Weiß der Augen (Ikterus) oder ein Anstieg der Leberenzyme – dies können Anzeichen einer Leberentzündung sein (Hepatitis und Leberversagen)
- erhöhte Empfindlichkeit Ihrer Haut gegenüber Sonnenlicht, der Höhensonne und Sonnenbänken
- Hautausschlag oder Bildung von Geschwüren im Mund (lichenoide Arzneimittellexantheme)

Wenn eine der vorgenannten schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt, unterbrechen Sie die Einnahme von Cholib und informieren Sie sofort Ihren Arzt oder suchen Sie die Notaufnahme des nächsten Krankenhauses auf – eventuell müssen Sie dringend medizinisch behandelt werden.

Bei einigen Patienten traten während der Einnahme von Cholib, Fenofibrat oder Simvastatin die folgenden Nebenwirkungen auf:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen):

- Erhöhung des Blutspiegels an „Kreatinin“ (von den Nieren ausgeschiedener Stoff)
- Erhöhung der Blutspiegel an „Homozystein“ (ein erhöhter Spiegel dieser Aminosäure im Blut steht in Verbindung mit einem erhöhten Risiko für eine koronare Herzkrankheit, einen Schlaganfall und periphere Gefäßerkrankungen, ein kausaler Zusammenhang ist jedoch bisher nicht erwiesen)

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen):

- erhöhte Thrombozytenzahl im Blut
- Erhöhungen der Leberfunktionstests im Blut (Transaminasen)
- Verdauungsstörungen (Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Flatulenz)
- Infektion der oberen Atemwege

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen):

- Muskelprobleme
- Gallensteine
- Ausschläge, Jucken, rote Flecken auf der Haut
- Kopfschmerzen
- sexuelle Schwierigkeiten

Seltene Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 10.000 betreffen):

- niedrige Erythrozytenzahl (Anämie)
- Gefühllosigkeit oder Schwäche der Arme und Beine
- Verwirrtheit
- Schwindelgefühl
- Erschöpfungsgefühl (Asthenie)
- Erhöhung des „Harnstoffs“ (hergestellt in den Nieren), aufgetreten in Labortests
- Erhöhung der „Gamma-Glutamyltransferase“ (hergestellt in der Leber), aufgetreten in Labortests
- Erhöhung der „alkalischen Phosphatase“ (hergestellt im Gallensystem), aufgetreten in Labortests
- Erhöhung der „Kreatinphosphokinase“ (hergestellt im Muskel), aufgetreten in Labortests
- Abfall des Hämoglobins (transportiert den Sauerstoff im Blut) und der weißen Blutzellen, aufgetreten in Labortests
- Schlafschwierigkeiten
- schlechtes Gedächtnis oder Gedächtnisverlust
- Haarausfall
- Obstipation (Verstopfung)
- Dyspepsie (Magen- und Verdauungsprobleme)
- verschwommenes Sehen und eingeschränktes Sehvermögen

Sehr seltene Nebenwirkung (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- Gynäkomastie (Brustvergrößerung bei Männern)

Darüber hinaus wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet, allerdings ist die Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar (Häufigkeit nicht bekannt):

- schwerer allergischer Hautausschlag mit Blasen
- Gallensteinkomplifikationen, wie z. B. Kolik infolge von Steinen im Gallengang, Infektion der Gallengänge oder Gallenblase
- Diabetes mellitus
- Erektionsstörung
- depressive Stimmungslage
- Schlafstörungen, einschließlich Alpträumen
- spezielle Lungenkrankheit mit Schwierigkeiten beim Atmen (interstitielle Lungenerkrankung)
- anhaltende Muskelschwäche
- Erhöhung des „glykosylierten Hämoglobins“ und der Glukosespiegel im Blut (Marker für die Blutzuckerkontrolle bei Diabetes mellitus), aufgetreten in Tests
- Myasthenia gravis (eine Erkrankung, die zu allgemeiner Muskelschwäche führt, einschließlich in einigen Fällen einer Schwäche der Atemmuskulatur). Okuläre Myasthenie (eine Erkrankung, die eine Muskelschwäche der Augen verursacht).
Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie in Ihren Armen oder Beinen ein Schwächegefühl verspüren, das sich nach Phasen der Aktivität, des Doppeltsehens oder des Hängens Ihrer Augenlider, Schluckbeschwerden oder Kurzatmigkeit verschlimmert.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Cholib aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
Sie dürfen Cholib nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Cholib enthält

Die Wirkstoffe sind Fenofibrat und Simvastatin. Jede Tablette enthält 145 mg Fenofibrat und 20 mg Simvastatin.

Dieses Medikament enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis und gilt daher als praktisch „natriumfrei“.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern:

Buthylhydroxyanisol (E 320), Lactose-Monohydrat, Natriumdodecylsulfat, Maisstärke, Docusat-Natrium, Sucrose, Citronensäure-Monohydrat (E 330), Hypromellose (E 464), Crospovidon (E 1202), Magnesiumstearat (E 572), mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet (bestehend aus mikrokristalliner Cellulose und hochdispersem Siliciumdioxid), Ascorbinsäure (E 300).

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol) (E 1203), Titandioxid (E 171), Talkum (E 553b), entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E 322), Xanthangummi (E 415), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Gelborange S (E 110).

Wie Cholib aussieht und Inhalt der Packung

Ovale, beidseitig gewölbte, gelbbraune Filmpille mit abgeschrägten Kanten und der Aufschrift „145/20“ auf einer Seite. Jede Tablette hat einen Durchmesser von ungefähr 19,3 × 9,3 mm und ein Gewicht von etwa 734 mg.

Die Tabletten werden in Umkartons mit Blisterpackungen zu jeweils 10, 30 oder 90 Tabletten bereitgestellt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

Hersteller:

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

Mylan Hungary Ltd., Mylan utca 1., Komarom, 2900, Ungarn

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 4455 400

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: + 43 1 416 2418

Česká republika

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

Italia

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

Polska

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf. +45 28 11 69 32

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 22207700

Portugal

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: + 371 67 605 580

România

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

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH
Eesti filiaal
Tel: + 372 6363052

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 52 051 288

Slovenija

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

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ.: +30 2100 100 002

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix
Tel/Tél: + 32 2 658 6100

Slovenská republika

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

España

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

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft
Tel: +36 1 465 2100

Suomi/Finland

Viatrix Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

France

Viatrix Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Malta

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

Sverige

Viatrix AB
Tel: +46 8 630 19 00

Hrvatska

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

Nederland

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Ltd
Tel: +353 18711600

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJ}>.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Cholib 145 mg/40 mg Filmtabletten

Fenofibrat/Simvastatin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Cholib und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Cholib beachten?
3. Wie ist Cholib einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Cholib aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Cholib und wofür wird es angewendet?

Cholib enthält zwei verschiedene Wirkstoffe: Fenofibrat (aus der Gruppe der sogenannten „Fibrate“) und Simvastatin (aus der Gruppe der sogenannten „Statine“). Beide werden eingesetzt, um die Spiegel an Gesamtcholesterin, „schlechtem“ Cholesterin (LDL-Cholesterin) und Fettstoffen, den sogenannten Triglyzeriden, im Blut zu senken. Darüber hinaus erhöhen sie beide die Spiegel an „gutem“ Cholesterin (HDL-Cholesterin).

Was sollte ich über Cholesterin und Triglyzeride wissen?

Cholesterin ist eines von mehreren verschiedenen Fetten im Blut. Das so genannte Gesamtcholesterin setzt sich hauptsächlich aus LDL- und HDL-Cholesterin zusammen.

LDL-Cholesterin wird häufig als „schlechtes“ Cholesterin bezeichnet, weil es sich in den Wänden der Arterien ablagern und Plaque bilden kann. Mit der Zeit kann diese Plaque-Ablagerung zu einer Verstopfung der Arterien führen.

HDL-Cholesterin wird häufig als „gutes“ Cholesterin bezeichnet, weil es der Ablagerung von „schlechtem“ Cholesterin in den Arterien entgegenwirkt und vor Herzerkrankungen schützt.

Triglyzeride gehören ebenfalls zu den Fetten im Blut. Sie können bei Ihnen die Gefahr von Herzproblemen erhöhen. Bei den meisten Menschen zeigen sich zunächst keinerlei Anzeichen für Cholesterin- oder Triglyzeridprobleme. Ihr Arzt kann Ihren Lipidspiegel mit einem einfachen Bluttest messen. Lassen Sie Ihren Lipidspiegel regelmäßig bei Ihrem Arzt kontrollieren.

Cholib wird bei Erwachsenen mit hohem Risiko für Probleme wie Herzinfarkt oder Schlaganfall, die erhöhte Werte für zwei Arten von Blutfetten (Triglyzeride und LDL-Cholesterin) aufweisen, angewendet. Es wird angewendet, um die Triglyzeride abzusinken und das „gute“ Cholesterin (HDL-Cholesterin) bei Patienten zu erhöhen, bei denen

das „schlechte“ Cholesterin (LDL-Cholesterin) bereits mit der alleinigen Anwendung von Simvastatin in einer Dosis von 40 mg kontrolliert wird.

Während der Behandlung mit Cholib müssen Sie Ihre fettarme Diät oder Ihre anderen Maßnahmen (z. B. körperliche Bewegung, Gewichtsreduktion) fortführen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Cholib beachten?

Cholib darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Fenofibrat oder Simvastatin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile von Cholib sind
- wenn Sie allergisch gegen Erdnuss, Erdnussöl oder entölte Phospholipide aus Sojabohnen oder verwandte Substanzen sind
- wenn Sie während der Einnahme anderer Arzneimittel eine allergische Reaktion oder eine Hautschädigung durch Sonnen- oder UV-Licht erlitten haben (zu diesen Arzneimitteln zählen andere Fibrate und ein entzündungshemmendes Arzneimittel namens Ketoprofen)
- wenn Sie Probleme mit der Leber oder Gallenblase haben
- wenn Sie an einer Pankreatitis leiden (einer entzündeten Bauchspeicheldrüse, die Bauchschmerzen verursacht), die nicht durch zu hohe Blutfettwerte verursacht ist
- wenn Sie an mittelschweren oder schweren Nierenproblemen leiden
- wenn es bei Ihnen in der Vergangenheit während einer Behandlung zur Senkung der Blutfettspiegel entweder mit den Wirkstoffen dieses Arzneimittels oder mit anderen Statinen (z. B. Atorvastatin, Pravastatin oder Rosuvastatin) oder Fibraten (z. B. Bezafibrat oder Gemfibrozil) zu Muskelproblemen gekommen ist
- wenn Sie bereits die folgenden Arzneimittel einnehmen:
 - Danazol (ein künstlich hergestelltes Hormon zur Behandlung der Endometriose)
 - Ciclosporin (ein häufig bei Patienten nach Organtransplantation angewendetes Arzneimittel)
 - Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol oder Posaconazol (Arzneimittel gegen Pilzinfektionen)
 - HIV-Proteasehemmer wie z. B. Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir und Saquinavir (bei HIV-Infektionen und AIDS angewendete Arzneimittel)
 - Cobicistat (Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion)
 - Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin (Arzneimittel gegen bakterielle Infektionen)
 - Nefazodon (ein Arzneimittel gegen Depression)
 - Amiodaron (ein Arzneimittel gegen unregelmäßigen Herzschlag) oder Verapamil (ein Arzneimittel gegen hohen Blutdruck, Brustschmerzen in Zusammenhang mit einer Herzerkrankung oder anderen Herzleiden)
 - antivirale Hepatitis C-Arzneimittel wie Elbasvir, Grazoprevir, Glecaprevir oder Pibrentasvir (zur Behandlung von Hepatitis C-Virusinfektionen)
- wenn Sie bereits mit folgenden Arzneimitteln behandelt werden und diese Behandlung auch fortsetzen:
 - einem Fibrat (z. B. Gemfibrozil)
 - einem Statin (Arzneimittel zum Absenken der Blutfettwerte, z. B. Simvastatin, Atorvastatin)
- wenn Sie jünger als 18 Jahre sind
- wenn Sie schwanger sind oder ein Kind stillen

Sie dürfen Cholib nicht einnehmen, wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Cholib einnehmen, wenn:

- Sie an einer Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) leiden
- Sie in naher Zukunft operiert werden müssen. Gegebenenfalls müssen Sie die Einnahme von Cholib für kurze Zeit unterbrechen
- Sie große Mengen an Alkohol konsumieren (mehr als 21 Einheiten (210 ml) reinen Alkohol pro Woche)
- Sie unter Brustschmerzen und Atemlosigkeit leiden. Dies können Anzeichen für ein Blutgerinnsel in der Lunge (Lungenembolie) sein
- Sie an einer schweren Lungenkrankheit leiden
- Sie an einer Nierenerkrankung leiden
- Sie oder ein naher Familienangehöriger unter einem Muskelproblem leidet, welches familiär gehäuft auftritt
- Sie aktuell ein Arzneimittel mit der Bezeichnung Fusidinsäure (ein Arzneimittel gegen bakterielle Infektionen) einnehmen oder in den vergangenen sieben Tagen eingenommen oder erhalten haben
- Sie antivirale Hepatitis C-Arzneimittel wie Elbasvir oder Grazoprevir einnehmen (zur Behandlung von Hepatitis C-Virusinfektionen)
- Sie Myasthenie (eine Erkrankung mit allgemeiner Muskelschwäche, einschließlich in einigen Fällen einer Schwäche der Atemmuskulatur) oder okuläre Myasthenie (eine Erkrankung, die eine Muskelschwäche der Augen verursacht) haben oder hatten, da Statine diese Erkrankung manchmal verschlimmern oder zum Auftreten von Myasthenie führen können (siehe Abschnitt 4).

Wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Cholib einnehmen. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Informieren Sie ebenfalls Ihren Arzt oder Apotheker, wenn bei Ihnen anhaltende Muskelschwäche auftritt. Zur Diagnose und Behandlung dieses Zustands sind möglicherweise weitere Untersuchungen und Arzneimittel notwendig.

Ihr Arzt sollte einen Bluttest durchführen, bevor Sie mit der Einnahme von Cholib beginnen. Damit soll überprüft werden, wie gut die Funktion Ihrer Leber ist.

Möglicherweise möchte Ihr Arzt auch Bluttests durchführen, um die Funktion Ihrer Leber nach Beginn der Einnahme von Cholib zu überprüfen.

Wenn Sie an Diabetes leiden oder bei Ihnen ein Diabetesrisiko besteht, wird Ihr Arzt Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel genau überwachen. Sie tragen ein Diabetesrisiko, wenn Sie hohe Blutzucker- und Blutfettwerte haben, übergewichtig sind und unter einem hohen Blutdruck leiden.

Möglicherweise führt Ihr Arzt einen Bluttest durch, um Ihre Muskeln vor und nach Beginn der Behandlung zu überprüfen.

Kinder und Jugendliche

Cholib darf nicht bei Kindern und Jugendlichen (im Alter unter 18 Jahren) angewendet werden.

Einnahme von Cholib zusammen mit anderen Arzneimitteln:

Informieren Sie unbedingt Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere

Arzneimittel einzunehmen. Dies betrifft auch nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, einschließlich pflanzlicher Arzneimittel.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines oder mehrere der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- o Danazol (ein künstlich hergestelltes Hormon zur Behandlung der Endometriose)
- o Ciclosporin (ein häufig bei Patienten nach Organtransplantation angewendetes Arzneimittel)
- o Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol oder Posaconazol (Arzneimittel gegen Pilzinfektionen)
- o HIV-Proteasehemmer wie z. B. Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir und Saquinavir (bei HIV-Infektionen und AIDS angewendete Arzneimittel)
- o Cobicistat (Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion)
- o Elbasvir, Grazoprevir, Glecaprevir oder Pibrentasvir (zur Behandlung von Hepatitis C-Virusinfektionen)
- o Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin (Arzneimittel gegen bakterielle Infektionen)
- o Nefazodon (ein Arzneimittel gegen Depression)
- o Amiodaron (ein Arzneimittel gegen unregelmäßigen Herzschlag) oder Verapamil (ein Arzneimittel gegen hohen Blutdruck, Brustschmerzen in Zusammenhang mit einer Herzerkrankung oder andere Herzleiden)
- o ein Fibrat (z. B. Fenofibrat, Gemfibrozil)
- o ein Statin (z. B. Simvastatin, Atorvastatin)

Sie dürfen Cholib nicht einnehmen, wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere dann, wenn Sie eines oder mehrere der folgenden Arzneimittel einnehmen (die Einnahme von Cholib zusammen mit diesen Arzneimitteln kann das Risiko für Muskelprobleme erhöhen):

- hohe Dosen (mindestens 1 Gramm pro Tag) an Niacin (Nicotinsäure) oder einer Behandlung, die Niacin enthält (Arzneimittel zum Absenken der Blutfettwerte)
- Colchicin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Gicht)

Nehmen Sie keine Fusidinsäure (ein Arzneimittel gegen bakterielle Infektionen) ein, solange Sie das vorliegende Arzneimittel anwenden.

Abgesehen von den vorgenannten Arzneimitteln, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines oder mehrere der folgenden Arzneimittel einnehmen, kürzlich eingenommen haben oder beabsichtigen, eines dieser Arzneimittel einzunehmen:

- Gerinnungshemmer wie z. B. Warfarin, Fluindion, Phenprocoumon oder Acenocoumarol (Arzneimittel zur Vorbeugung von Blutgerinnseln)
- Pioglitazon (eine spezielle Arzneimittelklasse zur Behandlung von Diabetes)
- Rifampicin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose)

Wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Cholib einnehmen. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Einnahme von Cholib zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Grapefruitsaft enthält einen oder mehrere Bestandteile, welche die Verwendung von Cholib im Körper verändern. Nehmen Sie zusammen mit Cholib keinen Grapefruitsaft zu sich, da dies das Risiko für Muskelprobleme erhöhen kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Nehmen Sie Cholib nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Falls Sie während der Einnahme von Cholib schwanger werden, beenden Sie sofort die Einnahme und wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Nehmen Sie Cholib nicht ein, wenn Sie stillen oder planen, Ihr Baby zu stillen, da nicht bekannt ist, ob das Arzneimittel in die Muttermilch übergeht.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen:

Es ist unwahrscheinlich, dass Cholib Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen hat. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass bei einigen Personen nach der Einnahme von Cholib Schwindel auftritt.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Cholib

Cholib enthält Zuckerarten, die Lactose und Sucrose genannt werden. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Cholib enthält entölte Phospholipide aus Sojabohnen. Sie dürfen Cholib nicht anwenden, wenn Sie allergisch gegen Erdnuss, Soja oder Erdnussöl sind.

3. Wie ist Cholib einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird die für Sie angemessene Dosierungsstärke festlegen, abhängig von Ihrer Erkrankung, Ihrer aktuellen Behandlung und Ihrem persönlichen Risikostatus.

Die übliche Dosis beträgt eine Tablette pro Tag.

Sie können Cholib zu oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

Schlucken Sie die Tablette mit einem Glas Wasser.

Zerstoßen oder zerkauen Sie die Tablette nicht.

Setzen Sie die fettarme Diät oder die anderen Maßnahmen (z. B. körperliche Bewegung, Gewichtsreduktion) während der Einnahme von Cholib fort.

Wenn Sie eine größere Menge von Cholib eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Cholib eingenommen haben, als Sie sollten, oder wenn eine andere Person Ihr Arzneimittel eingenommen hat, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker oder wenden Sie sich an das nächste Krankenhaus.

Wenn Sie die Einnahme von Cholib vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Nehmen Sie die nächste Tablette zur regulären Zeit am nächsten Tag ein. Wenn Sie Bedenken hierzu haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch Cholib Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

- Nicht erklärbarer Muskelschmerz, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche kann ein Anzeichen für Muskelabbau sein. Wenden Sie sich daher bitte sofort an Ihren Arzt, wenn diese Symptome bei Ihnen auftreten. Der Grund hierfür ist, dass in seltenen Fällen schwerwiegende Muskelprobleme aufgetreten sind, einschließlich eines Muskelabbaus, der zu einem Nierenschaden führt. Sehr selten sind Todesfälle aufgetreten. Im Vergleich zu einer alleinigen Behandlung mit einem Fibrat oder einem Statin ist das Risiko eines Muskelabbaus erhöht, wenn Sie diese 2 Arzneimittel, wie in Cholib, zusammen einnehmen. Das Risiko ist höher bei weiblichen Patienten oder Patienten ab einem Alter von 65 Jahren.

Bei einigen Patienten traten während der Einnahme von Fenofibrat oder Simvastatin (beides Wirkstoffe in Cholib) die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auf:

- Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen) mit Schwellungen von Gesicht, Zunge und Rachen, die Probleme beim Atmen verursachen können (Angioödem) (selten)
- eine schwere allergische Reaktion, die Probleme beim Atmen oder Schwindel verursacht (Anaphylaxie) (sehr selten)
- Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Cholib mit Symptomen wie Gelenkschmerzen und –entzündung, Entzündung der Blutgefäße, unübliche blaue Flecken, Hautausschlag und –schwellung, Quaddeln, Hautempfindlichkeit gegenüber der Sonne, Fieber, Hitzegefühl, Kurzatmigkeit und sich unwohl fühlen, lupusähnliches Krankheitsbild (einschließlich Ausschlag, Gelenkerkrankungen und Wirkungen auf die weißen Blutzellen).
- Krämpfe oder schmerzhafte, empfindliche oder schwache Muskeln, Muskelriss – dies können Anzeichen von Muskelentzündung oder Muskelabbau sein, wodurch es zu einem Nierenschaden oder sogar zum Tod kommen kann
- Magenschmerzen – dies kann ein Anzeichen einer Bauchspeicheldrüsenentzündung sein (Pankreatitis)
- Brustschmerzen und Atemlosigkeit – dies können Anzeichen eines Blutgerinnsels in der Lunge sein (Lungenembolie)
- Schmerz in den Beinen, Rötung oder Schwellung der Beine – dies können Anzeichen eines Blutgerinnsels im Bein sein (tiefe Beinvenenthrombose)
- Gelbfärbung der Haut und des Weiß der Augen (Ikterus) oder ein Anstieg der Leberenzyme – dies können Anzeichen einer Leberentzündung sein (Hepatitis und Leberversagen)
- erhöhte Empfindlichkeit Ihrer Haut gegenüber Sonnenlicht, der Höhensonne und Sonnenbänken
- Hautausschlag oder Bildung von Geschwüren im Mund (lichenoide Arzneimittelalexantheme)

Wenn eine der vorgenannten schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt, unterbrechen Sie die Einnahme von Cholib und informieren Sie sofort Ihren Arzt oder suchen Sie die Notaufnahme des nächsten Krankenhauses auf – eventuell müssen Sie dringend medizinisch behandelt werden.

Bei einigen Patienten traten während der Einnahme von Cholib, Fenofibrat oder Simvastatin die folgenden Nebenwirkungen auf:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen):

- Erhöhung des Blutspiegels an „Kreatinin“ (von den Nieren ausgeschiedener Stoff)
- Erhöhung der Blutspiegel an „Homozystein“ (ein erhöhter Spiegel dieser Aminosäure im Blut steht in Verbindung mit einem erhöhten Risiko für eine koronare Herzkrankheit, einen Schlaganfall und periphere Gefäßerkrankungen, ein kausaler Zusammenhang ist jedoch bisher nicht erwiesen)

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen):

- erhöhte Thrombozytenzahl im Blut
- Erhöhungen der Leberfunktionstests im Blut (Transaminasen)
- Verdauungsstörungen (Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Flatulenz)
- Infektion der oberen Atemwege

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen):

- Muskelprobleme
- Gallensteine
- Ausschläge, Jucken, rote Flecken auf der Haut
- Kopfschmerzen
- sexuelle Schwierigkeiten

Seltene Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 10.000 betreffen):

- niedrige Erythrozytenzahl (Anämie)
- Gefühllosigkeit oder Schwäche der Arme und Beine
- Verwirrtheit
- Schwindelgefühl
- Erschöpfungsgefühl (Asthenie)
- Erhöhung des „Harnstoffs“ (hergestellt in den Nieren), aufgetreten in Labortests
- Erhöhung der „Gamma-Glutamyltransferase“ (hergestellt in der Leber), aufgetreten in Labortests
- Erhöhung der „alkalischen Phosphatase“ (hergestellt im Gallensystem), aufgetreten in Labortests
- Erhöhung der „Kreatinphosphokinase“ (hergestellt im Muskel), aufgetreten in Labortests
- Abfall des Hämoglobins (transportiert den Sauerstoff im Blut) und der weißen Blutzellen, aufgetreten in Labortests
- Schlafschwierigkeiten
- schlechtes Gedächtnis oder Gedächtnisverlust
- Haarausfall
- Obstipation (Verstopfung)
- Dyspepsie (Magen- und Verdauungsprobleme)
- verschwommenes Sehen und eingeschränktes Sehvermögen

Sehr seltene Nebenwirkung (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- Gynäkomastie (Brustvergrößerung bei Männern)

Darüber hinaus wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet, allerdings ist die Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar (Häufigkeit nicht bekannt):

- schwerer allergischer Hautausschlag mit Blasen
- Gallensteinkomplikationen, wie z. B. Kolik infolge von Steinen im Gallengang, Infektion der Gallengänge oder Gallenblase
- Diabetes mellitus
- Erektionsstörung
- depressive Stimmungslage
- Schlafstörungen, einschließlich Alpträumen
- spezielle Lungenkrankheit mit Schwierigkeiten beim Atmen (interstitielle Lungenerkrankung)
- Anhaltende Muskelschwäche
- Erhöhung des „glykosylierten Hämoglobins“ und der Glukosespiegel im Blut (Marker für die Blutzuckerkontrolle bei Diabetes mellitus), aufgetreten in Tests
- Myasthenia gravis (eine Erkrankung, die zu allgemeiner Muskelschwäche führt, einschließlich in einigen Fällen einer Schwäche der Atemmuskulatur). Okuläre Myasthenie (eine Erkrankung, die eine Muskelschwäche der Augen verursacht).
Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie in Ihren Armen oder Beinen ein Schwächegefühl verspüren, das sich nach Phasen der Aktivität, des Doppeltsehens oder des Hängens Ihrer Augenlider, Schluckbeschwerden oder Kurzatmigkeit verschlimmert.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Cholib aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen Cholib nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Cholib enthält

Die Wirkstoffe sind Fenofibrat und Simvastatin. Jede Tablette enthält 145 mg Fenofibrat und 40 mg Simvastatin.

Dieses Medikament enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis und gilt daher als praktisch „natriumfrei“.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern:

Buthylhydroxyanisol (E 320), Lactose-Monohydrat, Natriumdodecylsulfat, Maisstärke, Docusat-Natrium, Sucrose, Citronensäure-Monohydrat (E 330), Hypromellose (E 464),

Crospovidon (E 1202), Magnesiumstearat (E 572), mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet (bestehend aus mikrokristalliner Cellulose und hochdisperssem Siliciumdioxid), Ascorbinsäure (E 300).

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol) (E 1203), Titandioxid (E 171), Talkum (E 553b), entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E 322), Xanthangummi (E 415), Eisen(III)-oxid (E 172).

Wie Cholib aussieht und Inhalt der Packung

Ovale, beidseitig gewölbte, ziegelrote Filmtablette mit abgeschrägten Kanten und der Aufschrift „145/40“ auf einer Seite. Jede Tablette hat einen Durchmesser von ungefähr 19,3 × 9,3 mm und ein Gewicht von etwa 840 mg.

Die Tabletten werden in Umkartons mit Blisterpackungen zu jeweils 10, 30 oder 90 Tabletten bereitgestellt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

Hersteller:

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

Mylan Hungary Ltd., Mylan utca 1., Komarom, 2900, Ungarn

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 4455 400

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Österreich

Viatrix Austria GmbH
Tel: + 43 1 863 90

Česká republika

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

Italia

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

Polska

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf. +45 28 11 69 32

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Portugal

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Latvija

Viatrix SIA
Tel: + 371 67 605 580

România

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

Eesti

Viatrix OÜ
Tel: + 372 6363052

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: +370 52 051 288

Slovenija

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

Ελλάδα

Luxembourg/Luxemburg

Slovenská republika

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ.: +30 2100 100 002

Viatrix
Tel/Tél: + 32 2 658 6100

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

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

Magyarország
Viatrix Healthcare Kft.
Tel: +36 1 465 2100

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

France
Viatrix Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

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

Sverige
Viatrix AB
Tel: +46 8 630 19 00

Hrvatska
Viatrix 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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}>.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.