

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cholib 145 mg/20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 145 mg φαινοφιβράτης και 20 mg σιμβαστατίνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 160,1 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική), 145 mg σακχαρόζης, 0,7 mg λεκιθίνης (προερχόμενης από σόγια (E322)) και 0,17 mg χρωστικής sunset yellow FCF (E110).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Ωοειδές, αμφίκυρτο, ανοιχτού καφέ χρώματος, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξότμητες άκρες και με το έκτυπο 145/20 στη μία πλευρά. Οι διαστάσεις διαμέτρου είναι περίπου 19,3 x 9,3 mm και το βάρος του δισκίου είναι περίπου 734 mg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Cholib ενδείκνυται ως επικουρική θεραπεία στη διαίτα και στην άσκηση σε ενήλικους ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με μικτή δυσλιπιδαιμία, με στόχο τη μείωση των τριγλυκεριδίων και την αύξηση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης, εφόσον τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης ελέγχονται επαρκώς με την αντίστοιχη δόση μονοθεραπείας με σιμβαστατίνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα δευτερογενή αίτια υπερλιπιδαιμίας, όπως ο μη ελεγχόμενος σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, ο υποθυρεοειδισμός, το νεφρωσικό σύνδρομο, η δυσπρωτεϊναιμία, η αποφρακτική ηπατοπάθεια, η φαρμακευτική αγωγή (όπως τα από στόματος οιστρογόνα) και ο αλκοολισμός θα πρέπει να αντιμετωπίζονται επαρκώς προτού εξεταστεί το ενδεχόμενο θεραπείας με Cholib, ενώ οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινούν τυπική διαίτα για τη μείωση της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, η οποία θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της αγωγής.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο ανά ημέρα. Θα πρέπει να αποφεύγεται ο χυμός γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ανταπόκριση στη θεραπεία θα πρέπει να παρακολουθείται με προσδιορισμό των τιμών των λιπιδίων στον ορό (ολική χοληστερόλη (TC), LDL-χοληστερόλη, τριγλυκερίδια (TG)).

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Συνιστάται η συνήθης δόση, εκτός των περιπτώσεων μειωμένης νεφρικής λειτουργίας με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης < 60 mL/min/1,73 m², στις οποίες αντενδείκνυται το Cholib (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Το Cholib αντενδείκνυται στους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, στους οποίους ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (βλ. παράγραφο 4.3).

Το Cholib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια, στους οποίους ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι 60 έως $89 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Το Cholib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και συνεπώς αντενδείκνυται σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Cholib αντενδείκνυται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών (βλ. παράγραφο 4.3).

Ταυτόχρονη θεραπεία

Στους ασθενείς που λαμβάνουν προϊόντα που περιέχουν ελμπασβίρη ή γκραζοπρεβίρη ταυτόχρονα με το Cholib, η δόση της σιμβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg/ημέρα (Βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5)

Τρόπος χορήγησης

Κάθε δισκίο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο, με ένα ποτήρι νερό. Τα δισκία δεν πρέπει να συνθλίβονται ή να μασώνται. Μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες, τα φιστικά, τη σόγια ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 (βλ. επίσης την παράγραφο 4.4)
- Γνωστή φωτοαλλεργία ή φωτοτοξική αντίδραση κατά τη θεραπεία με φιβράτες ή κετοπροφαίνη
- Ενεργή ηπατοπάθεια ή ανεξήγητες εμμένουσες αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού
- Γνωστή νόσος της χοληδόχου κύστης
- Χρόνια ή οξεία παγκρεατίτιδα, εκτός της οξείας παγκρεατίτιδας λόγω σοβαρής υπερτριγλυκεριδαϊμίας
- Νεφρική ανεπάρκεια μέτριου έως σοβαρού βαθμού (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$)
- Συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (παράγοντες που αυξάνουν την AUC περίπου 5 φορές ή περισσότερο) (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοκοναζόλη, αναστολείς της πρωτεάσης του HIV (π.χ. νελφίναβιρη), μποσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη και φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κομπισιστάτη) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
- Συγχορήγηση γεμφιβροζιλής, κυκλοσπορίνης ή δαναζόλης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
- Συγχορήγηση γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης (βλ. παράγραφο 4.5)
- Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικία μικρότερη των 18 ετών)
- Εγκυμοσύνη και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6)
- Ατομικό ιστορικό μυοπάθειας και/ή ραβδομύωσης με στατίνες και/ή φιβράτες ή επιβεβαιωμένη αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης πάνω από το 5πλάσιο του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN) υπό πρότερη αγωγή με στατίνες (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μύες

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις τοξικότητας στους σκελετικούς μύες, συμπεριλαμβανομένων σπάνιων περιπτώσεων ραβδομύωσης με ή χωρίς νεφρική ανεπάρκεια, κατά τη χορήγηση ουσιών που μειώνουν τα λιπίδια, όπως οι φιβράτες και οι στατίνες. Είναι γνωστό ότι ο κίνδυνος μυοπάθειας με τις στατίνες και τις φιβράτες σχετίζεται με τη δόση κάθε συστατικού και με το είδος της φιβράτης.

Μειωμένη λειτουργία πρωτεϊνών-μεταφορέων

Η μειωμένη λειτουργία των ηπατικών πρωτεϊνών-μεταφορέων OATP μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση στη σιμβαστατίνη και να αυξήσει τον κίνδυνο μυοπάθειας και ραβδομύλωσης. Μειωμένη λειτουργία μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα της αναστολής από αλληλεπιδρώντα φάρμακα (π.χ. κυκλοσπορίνη) ή σε ασθενείς που είναι φορείς του γονότυπου SLCO1B1 c.521T>C.

Οι ασθενείς που φέρουν κωδικοποίηση από αλληλόμορφο του γονιδίου SLCO1B1 (c.521T>C) για λιγότερο ενεργή πρωτεΐνη OATP1B1 έχουν αυξημένο κίνδυνο συστηματικής έκθεσης στη σιμβαστατίνη και αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Ο κίνδυνος μυοπάθειας σχετιζόμενης με υψηλές δόσεις σιμβαστατίνης (80 mg) είναι κατά κανόνα περίπου 1%, χωρίς γενετικό έλεγχο. Βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης SEARCH, οι ομοζυγώτες φορείς του αλληλόμορφου C γονιδίου (γνωστοί και ως CC) που έλαβαν 80 mg έχουν 15% κίνδυνο μυοπάθειας εντός ενός έτους, ενώ ο κίνδυνος για τους ετεροζυγώτες φορείς του αλληλόμορφου C (CT) είναι 1,5%. Ο αντίστοιχος κίνδυνος είναι 0,3% σε ασθενείς που φέρουν τον συνηθέστερο γονότυπο (TT) (βλ. παράγραφο 5.2).

Ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια (IMNM)

Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας (IMNM), μιας αυτοάνοσης μυοπάθειας που σχετίζεται με τη χρήση στατινών. Η IMNM χαρακτηρίζεται από τα εξής: αδυναμία των εγγύς μυών και αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατινίνης στον ορό, τα οποία διατηρούνται ακόμα και μετά τη διακοπή της αγωγής με στατίνες, θετικό αντίσωμα κατά της HMG-CoA αναγωγάσης, βιοψία μυών που δείχνει νεκρωτική μυοπάθεια και βελτίωση με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Ενδεχομένως να απαιτούνται πρόσθετες νευρομυϊκές και ορολογικές εξετάσεις. Ενδεχομένως να χρειαστεί θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Εξετάστε προσεκτικά τον κίνδυνο IMNM πριν από την έναρξη άλλης στατίνης. Σε περίπτωση έναρξης αγωγής με άλλη στατίνη, παρακολουθείτε για σημεία και συμπτώματα IMNM.

Μέτρα για τη μείωση του κινδύνου μυοπάθειας προκαλούμενης από αλληλεπίδραση φαρμακευτικών προϊόντων

Ο κίνδυνος μυοτοξικότητας ενδέχεται να αυξηθεί εάν το Cholib χορηγηθεί μαζί με άλλη φιβράτη, με στατίνη, με νιασίνη, με φουσιδικό οξύ ή παράλληλα με ορισμένες άλλες ουσίες (για τις συγκεκριμένες αλληλεπιδράσεις, βλ. παράγραφο 4.5). Οι ιατροί που εξετάζουν το ενδεχόμενο συνδυασμένης θεραπείας με Cholib και νιασίνη (νικοτινικό οξύ), ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν νιασίνη σε δόσεις που τροποποιούν τα επίπεδα των λιπιδίων (≥ 1 g/ημέρα), θα πρέπει να σταθμίσουν προσεκτικά τα πιθανά οφέλη και τους κινδύνους και θα πρέπει να παρακολουθούν προσεκτικά τους ασθενείς για τυχόν σημεία και συμπτώματα μυϊκού πόνου, ευαισθησίας ή αδυναμίας, ιδίως κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας ή μετά από αύξηση της δοσολογίας ενός από τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομύλωσης αυξάνεται σημαντικά από την παράλληλη χρήση σιμβαστατίνης και ισχυρών αναστολέων του CYP 3A4 (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Η σιμβαστατίνη είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής BCRP (Πρωτεΐνη Αντίστασης Καρκίνου του Μαστού). Η ταυτόχρονη χορήγηση προϊόντων που είναι αναστολείς της BCRP (π.χ. ελμπασβίρη και γκραζοπρεβίρη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις σιμβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Κατά συνέπεια, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μια προσαρμογή της δόσης της σιμβαστατίνης ανάλογα με τη συνταγογραφηθείσα δόση. Η συγχορήγηση ελμπασβίρης και γκραζοπρεβίρης με σιμβαστατίνη δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο, η δόση της σιμβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή με προϊόντα που περιέχουν ελμπασβίρη ή γκραζοπρεβίρη (βλ. παράγραφο 4.5).

Ο κίνδυνος μυοπάθειας αυξάνεται από τα υψηλά επίπεδα ανασταλτικής δράσης επί της HMG-CoA αναγωγάσης στο πλάσμα (δηλ. αυξημένα επίπεδα σιμβαστατίνης και οξέος της σιμβαστατίνης στο πλάσμα), που μπορεί να οφείλονται, εν μέρει, σε αλληλεπιδρώντα φάρμακα που επηρεάζουν τον μεταβολισμό της σιμβαστατίνης ή/και τα μονοπάτια μεταφορέων (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Cholib δεν πρέπει να συγχωρηγείται με φουσιδικό οξύ. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ραβδομύλωσης (από τις οποίες κάποιες κατέληξαν στο θάνατο) σε ασθενείς που λάμβαναν μια στατίνη σε συνδυασμό με φουσιδικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.5). Σε ασθενείς στους οποίους η χρήση φουσιδικού οξέος μέσω συστηματικής οδού θεωρείται απαραίτητη, η θεραπεία με στατίνη πρέπει να διακόπτεται για ολόκληρη την περίοδο θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες ώστε να ζητούν αμέσως ιατρική συμβουλή εάν εκδηλώσουν οποιαδήποτε συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, πόνου ή ευαισθησίας.

Η θεραπεία με στατίνη μπορεί να επαναληφθεί επτά ημέρες μετά την τελευταία δόση του φουσιδικού οξέος. Σε εξαιρετικές περιστάσεις όπου απαιτείται παρατεταμένη χορήγηση φουσιδικού οξέος μέσω συστηματικής οδού, π.χ. για την αντιμετώπιση σοβαρών λοιμώξεων, η αναγκαιότητα της συγχωρήγησης του Cholib με φουσιδικό οξύ θα πρέπει να εξετάζεται κατά περίπτωση και μόνον υπό στενή ιατρική επίβλεψη.

Μετρήσεις επιπέδων κρεατινοκινάσης

Δεν πρέπει να γίνονται μετρήσεις κρεατινοκινάσης μετά από έντονη άσκηση ή κατά την παρουσία κάποιας άλλης εύλογης αιτίας αύξησης των επιπέδων της κρεατινοκινάσης, καθώς αυτή δυσχεραίνει την ερμηνεία των τιμών. Εάν τα επίπεδα κρεατινοκινάσης βρεθούν σημαντικά αυξημένα κατά την προ-θεραπείας αξιολόγηση ($> 5 \times \text{ULN}$), θα πρέπει να μετρηθούν ξανά εντός 5 έως 7 ημερών για επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων.

Πριν από την αγωγή

Όλοι οι ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία ή στους οποίους αυξάνεται η δόση της συμβαστατίνης θα πρέπει να ενημερώνονται ότι υπάρχει κίνδυνος μυοπάθειας και ότι θα πρέπει να αναφέρουν αμέσως κάθε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία.

Απαιτείται προσοχή σε περιπτώσεις ασθενών με προδιαθεσικούς παράγοντες για ραβδομύλωση. Προκειμένου να προσδιοριστεί μια προ-θεραπείας τιμή αναφοράς, θα πρέπει να μετρηθεί το επίπεδο της κρεατινοκινάσης πριν την έναρξη της αγωγής στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Ηλικιωμένοι ≥ 65 ετών
- Γυναίκες
- Νεφρική δυσλειτουργία
- Μη ελεγχόμενος υποθυρεοειδισμός
- Υπολευκωματιναιμία
- Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- Προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας κατά τη θεραπεία με κάποια στατίνη ή φιβράτη
- Κατάχρηση οινόπνευματος

Σε τέτοιες περιπτώσεις θα πρέπει να αξιολογείται ο κίνδυνος από τη θεραπεία σε σχέση με το πιθανό όφελος και συνιστάται η κλινική παρακολούθηση του ασθενούς.

Προκειμένου να προσδιοριστεί μια προ-θεραπευτική τιμή αναφοράς, θα πρέπει να μετρηθεί το επίπεδο της κρεατινοφωσφοκινάσης και συνιστάται η κλινική παρακολούθηση.

Εάν ο ασθενής έχει εκδηλώσει παλαιότερα κάποια μυϊκή διαταραχή κατά τη θεραπεία με μια φιβράτη ή στατίνη, τότε η αγωγή με άλλο μέλος της ίδιας φαρμακευτικής κατηγορίας θα πρέπει να ξεκινά με προσοχή. Εάν τα επίπεδα κρεατινοκινάσης βρεθούν σημαντικά αυξημένα κατά την προ-θεραπευτική αξιολόγηση ($> 5 \times \text{ULN}$), δεν θα πρέπει να ξεκινήσει η αγωγή.

Εάν υπάρχει υποψία για μυοπάθεια οιασδήποτε αιτιολογίας, η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται.

Η θεραπεία με Cholib θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά λίγες ημέρες πριν από προγραμματισμένες μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, καθώς και όποτε συμβαίνει μείζον παθολογικό ή χειρουργικό περιστατικό.

Ηπατικές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί αυξήσεις στα επίπεδα των τρανσαμινασών σε μερικούς ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή σιμβαστατίνης ή φαινοφιβράτης. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι αυξήσεις αυτές ήταν παροδικές, ήσσονος σημασίας και ασυμπτωματικές και δεν χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας.

Τα επίπεδα των τρανσαμινασών πρέπει να εξετάζονται πριν ξεκινήσει η θεραπεία, ανά 3 μήνες κατά τους πρώτους 12 μήνες θεραπείας και ανά τακτά διαστήματα στη συνέχεια. Απαιτείται προσοχή στις περιπτώσεις ασθενών που παρουσιάζουν αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών, και η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν τα επίπεδα της αμινοτρανσφεράσης του ασπαρτικού οξέος (AST), που είναι γνωστή και ως τρανσαμινάση γλουταμικού-οξαλοξικού οξέος του ορού (SGOT), και της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), που είναι γνωστή και ως τρανσαμινάση γλουταμικού-πυροσταφυλικού οξέος του ορού (SGPT), υπερβούν το τριπλάσιο του ανώτατου ορίου του φυσιολογικού εύρους τιμών.

Όταν εμφανιστούν συμπτώματα ενδεικτικά ηπατίτιδας (π.χ. ίκτερος, κνησμός) και η διάγνωση αυτή επιβεβαιωθεί με εργαστηριακές αναλύσεις, η θεραπεία με Cholib θα πρέπει να διακοπεί.

Το Cholib πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες οινοπνεύματος.

Παγκρεατίτιδα

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παγκρεατίτιδας σε ασθενείς που λάμβαναν φαινοφιβράτη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8). Αυτή η εκδήλωση ίσως εκφράζει ανεπάρκεια αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με σοβαρή υπερτριγλυκεριδαμία, επαγόμενη αύξηση των παγκρεατικών ενζύμων ή κάποιο δευτερογενές φαινόμενο που επιτελείται μέσω του σχηματισμού λίθων ή ιζήματος στα χοληφόρα αγγεία με απόφραξη του κοινού χοληδόχου πόρου.

Νεφρική λειτουργία

Το Cholib αντενδείκνυται σε περιπτώσεις μέτριας έως σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Το Cholib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια στους οποίους ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι 60 έως 89 mL/min/1,73 m² (βλ. παράγραφο 4.2).

Έχει αναφερθεί αναστρέψιμη αύξηση της κρεατινίνης του ορού σε ασθενείς που λάμβαναν φαινοφιβράτη ως μονοθεραπεία ή σε συγχρόνηση με στατίνες. Οι αυξήσεις στην κρεατινίνη του ορού ήταν κατά κανόνα σταθερές με την πάροδο του χρόνου, χωρίς να παρατηρείται συνεχιζόμενη αύξηση της κρεατινίνης του ορού κατά τη μακροχρόνια θεραπεία, και τάση επαναφοράς στις προ θεραπείας τιμές μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Σε κλινικές δοκιμές, το 10% των ασθενών σημείωσε αύξηση της κρεατινίνης κατά περισσότερο από 30 μmol/L ως προς την προ θεραπείας τιμή μετά από συγχρόνηση φαινοφιβράτης και σιμβαστατίνης, έναντι του 4,4% των ασθενών υπό μονοθεραπεία με στατίνη. Το 0,3% των ασθενών που ελάμβαναν συνδυασμό φαρμάκων παρουσίασε κλινικώς σημαντική αύξηση της κρεατινίνης, σε τιμές > 200 μmol/L

Η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται όταν το επίπεδο της κρεατινίνης υπερβαίνει κατά 50% το ανώτατο φυσιολογικό όριο. Συνιστάται η μέτρηση της κρεατινίνης κατά τους 3 πρώτους μήνες μετά την έναρξη της αγωγής και ανά τακτά διαστήματα στη συνέχεια.

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας κατά τη θεραπεία με ορισμένες στατίνες και με φαινοφιβράτη, ιδίως κατά τη μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Τα προέχοντα χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και επιδείνωση της γενικής υγείας (κόπωση, απώλεια βάρους και πυρετός). Εάν υπάρχουν υποψίες για εκδήλωση διάμεσης πνευμονοπάθειας, η θεραπεία με Cholib θα πρέπει να διακοπεί.

Σακχαρώδης διαβήτης

Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι οι στατίνες, ως φαρμακευτική κατηγορία, αυξάνουν τη γλυκόζη του αίματος και, σε ορισμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου για εκδήλωση διαβήτη, ενδέχεται να οδηγήσουν σε επίπεδο υπεργλυκαιμίας στο οποίο θα χρειασθεί να εφαρμοστούν τα κατάλληλα μέτρα αντιμετώπισης του διαβήτη. Αυτός ο κίνδυνος όμως υπερκεράται από τη μείωση του αγγειακού κινδύνου από τις στατίνες, και συνεπώς δεν θα πρέπει να αποτελεί αιτία διακοπής της αγωγής με στατίνες. Οι ασθενείς σε κίνδυνο (γλυκόζη νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, υπέρταση) θα πρέπει να παρακολουθούνται με κλινικές και βιοχημικές εξετάσεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Επεισόδια φλεβικής θρομβοεμβολής

Στη μελέτη FIELD αναφέρθηκε στατιστικώς σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της πνευμονικής εμβολής (0,7% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου έναντι 1,1% στην ομάδα της φαινοφιβράτης, p=0,022) και στατιστικώς μη σημαντική αύξηση στην εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση [εικονικό φάρμακο 1,0% (48/4900 ασθενείς)] έναντι φαινοφιβράτης 1,4% (67/4895), p=0,074. Ο αυξημένος κίνδυνος επεισοδίων φλεβικής θρόμβωσης ίσως συνδέεται με τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, έναν παράγοντα κινδύνου για θρόμβωση, και με άλλους απροσδιόριστους παράγοντες. Η κλινική σπουδαιότητα του γεγονότος αυτού δεν είναι σαφής. Χρειάζεται συνεπώς προσοχή στους ασθενείς με ιστορικό πνευμονικής εμβολής.

Μυασθένεια gravis

Σε λίγες περιπτώσεις έχει αναφερθεί ότι οι στατίνες προκαλούν εκ νέου (de novo) ή επιδεινώνουν προϋπάρχουσα μυασθένεια gravis ή οφθαλμική μυασθένεια (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση επιδείνωσης των συμπτωμάτων, η χορήγηση του Cholib πρέπει να διακόπτεται. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υποτροπής κατά την (επανα-)χορήγηση της ίδιας ή διαφορετικής στατίνης.

Έκδοχα

Επειδή αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη, οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Επειδή αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σακχαρόζη, οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γλυκόζη, κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σουκράσης-ισομαλτάσης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει χρωστική sunset yellow FCF (E110), η οποία ενδέχεται να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με το Cholib.

Αλληλεπιδράσεις που αφορούν στις μονοθεραπείες

Αναστολείς του CYP 3A4

Η σιμβαστατίνη είναι υπόστρωμα του κυτοχρώματος P450 3A4.

Πολλαπλοί μηχανισμοί μπορεί να συμβάλουν σε πιθανές αλληλεπιδράσεις με αναστολείς της HMG Co-A αναγωγής. Τα φάρμακα ή τα φυτικά σκευάσματα που αναστέλλουν ορισμένα ένζυμα (π.χ. CYP3A4) ή/και μονοπάτια μεταφορέων (π.χ. OATP1B) μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις σιμβαστατίνης και οξέος της σιμβαστατίνης στο πλάσμα και μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας/ραβδομύωσης.

Οι ισχυροί αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 αυξάνουν τον κίνδυνο μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης αυξάνοντας τη συγκέντρωση της ανασταλτικής δραστηριότητας της HMG-CoA αναγωγάσης στο πλάσμα κατά τη θεραπεία με σιμβαστατίνη. Τέτοιοι αναστολείς συμπεριλαμβάνουν την ιτρακοναζόλη, την κετοκοναζόλη, την ποσακοναζόλη, την ερυθρομυκίνη, την κλαριθρομυκίνη, την τεληθρομυκίνη, τους αναστολείς της πρωτεάσης του HIV (π.χ. νελφινάβιρη), την κομπισιστάτη και την νεφαζοδόνη.

Η συγχορήγηση με την ιτρακοναζόλη, την κετοκοναζόλη, την ποσακοναζόλη, τους αναστολείς της πρωτεάσης του HIV (π.χ. νελφινάβιρη), την κομπισιστάτη, την ερυθρομυκίνη, την κλαριθρομυκίνη, την τεληθρομυκίνη και τη νεφαζοδόνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν η αγωγή με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη ή τεληθρομυκίνη είναι αναπόφευκτη, η θεραπεία με το Cholib πρέπει να διακόπτεται για ολόκληρη τη διάρκεια της αγωγής. Απαιτείται προσοχή κατά τον συνδυασμό του Cholib με ορισμένους άλλους, λιγότερο ισχυρούς, αναστολείς του CYP 3A4: τη φλουκοναζόλη, τη βεραπαμίλη ή τη διλτιαζέμη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις πιθανές αλληλεπιδράσεις όλων των συγχορηγούμενων φαρμάκων με τη σιμβαστατίνη ή/και το ενδεχόμενο μεταβολών σε ένζυμα ή μεταφορείς, καθώς και τις πιθανές προσαρμογές στη δόση και τα θεραπευτικά σχήματα, ανατρέξτε στις αντίστοιχες πληροφορίες συνταγογράφησης.

Δαναζόλη

Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης αυξάνεται από την συγχορήγηση δαναζόλης με σιμβαστατίνη. Η δόση της σιμβαστατίνης στους ασθενείς που λαμβάνουν δαναζόλη δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg ημερησίως. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση του Cholib με τη δαναζόλη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Κυκλοσπορίνη

Ο κίνδυνος μυοπάθειας/ραβδομυόλυσης αυξάνεται από την συγχορήγηση κυκλοσπορίνης με σιμβαστατίνη. Παρά το γεγονός ότι, ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός, έχει διαπιστωθεί ότι η κυκλοσπορίνη αυξάνει την έκθεση του πλάσματος στο οξύ σιμβαστατίνης (AUC), πιθανότατα εν μέρει μέσω αναστολής του CYP 3A4 και του μεταφορέα OATP-1B1. Επειδή η δόση της σιμβαστατίνης στους ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg ημερησίως, η συγχορήγηση του Cholib με κυκλοσπορίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Αμιοδαρόνη, αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη και βεραπαμίλη

Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης αυξάνεται από την παράλληλη χρήση αμιοδαρόνης, αμλοδιπίνης, διλτιαζέμης ή βεραπαμίλης με 40 mg σιμβαστατίνης ημερησίως.

Σε μια κλινική δοκιμή αναφέρθηκε μυοπάθεια στο 6% των ασθενών που ελάμβαναν 80 mg σιμβαστατίνης και αμιοδαρόνη, έναντι 0,4% στους ασθενείς που ελάμβαναν 80 mg σιμβαστατίνης μόνο.

Η συγχορήγηση αμλοδιπίνης και σιμβαστατίνης προκάλεσε αύξηση της έκθεσης στο οξύ σιμβαστατίνης κατά 1,6 φορές.

Η συγχορήγηση διλτιαζέμης και σιμβαστατίνης προκάλεσε αύξηση της έκθεσης στο οξύ σιμβαστατίνης κατά 2,7 φορές, πιθανότατα λόγω αναστολής του CYP 3A4.

Η συγχορήγηση βεραπαμίλης και σιμβαστατίνης οδήγησε σε αύξηση της έκθεσης του πλάσματος στο οξύ σιμβαστατίνης κατά 2,3 φορές, πιθανότατα εν μέρει λόγω αναστολής του CYP 3A4.

Συνεπώς, η δόση του Cholib δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 145 mg/20 mg ημερησίως στους ασθενείς που λαμβάνουν αμιοδαρόνη, αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη ή βεραπαμίλη.

Αναστολείς της Πρωτεΐνης Αντίστασης Καρκίνου του Μαστού (BCRP)

Η συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι αναστολείς της BCRP, συμπεριλαμβανομένων προϊόντων που περιέχουν ελμπασβίρη ή γκραζοπρεβίρη, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις σιμβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Άλλες στατίνες και φιβράτες

Η γεμφιβροζίλη αυξάνει την AUC του οξέος σιμβαστατίνης κατά 1,9 φορές, πιθανώς λόγω αναστολής της οδού της γλυκουρονιδίωσης. Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομύωσης αυξάνεται σημαντικά από την παράλληλη χρήση γεμφιβροζίλης με σιμβαστατίνη. Ο κίνδυνος ραβδομύωσης είναι επίσης αυξημένος στους ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλα και άλλες φιβράτες ή στατίνες. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση του Cholib με τη γεμφιβροζίλη, με άλλες φιβράτες ή με στατίνες αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Νιασίνη (νικοτινικό οξύ)

Περιστατικά μυοπάθειας/ραβδομύωσης έχουν συσχετισθεί με παράλληλη χορήγηση στατινών και νιασίνης (νικοτινικού οξέος) σε δόσεις που τροποποιούν τα επίπεδα των λιπιδίων (≥ 1 g/ημέρα), ενώ είναι γνωστό ότι η νιασίνη και οι στατίνες μπορούν να προκαλέσουν μυοπάθεια και όταν χορηγούνται μόνες.

Οι ιατροί που εξετάζουν το ενδεχόμενο συγχορήγησης Cholib με νιασίνη (νικοτινικό οξύ) ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν νιασίνη σε δόσεις που τροποποιούν τα επίπεδα των λιπιδίων (≥ 1 g/ημέρα) θα πρέπει να σταθμίσουν προσεκτικά τα πιθανά οφέλη και τους κινδύνους και θα πρέπει να παρακολουθούν προσεκτικά τους ασθενείς για τυχόν σημεία και συμπτώματα μυϊκού πόνου, ευαισθησίας ή αδυναμίας, ιδίως κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας και μετά από αύξηση της δοσολογίας ενός από τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Φουσιδικό οξύ

Ο κίνδυνος μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης, ενδέχεται να αυξηθεί κατά την συγχορήγηση φουσιδικού οξέος μέσω συστηματικής οδού με στατίνες. Η συγχορήγηση του συνδυασμού αυτού μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συγκέντρωση και των δύο ουσιών στο πλάσμα. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής (είτε είναι φαρμακοδυναμική είτε φαρμακοκινητική ή και τα δύο) είναι ακόμα άγνωστος. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ραβδομύωσης (από τις οποίες κάποιες κατέληξαν) σε ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό αυτόν.

Εάν η θεραπεία με φουσιδικό οξύ είναι απαραίτητη, η αγωγή με Cholib πρέπει να διακόπτεται για ολόκληρη την περίοδο αγωγής με φουσιδικό οξύ. (Βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Χυμός γκρέιπφρουτ

Ο χυμός γκρέιπφρουτ αναστέλλει το CYP 3A4. Η παράλληλη κατανάλωση μεγάλης ποσότητας (πάνω από 1 λίτρο καθημερινά) χυμού γκρέιπφρουτ και σιμβαστατίνης οδήγησε σε αύξηση της έκθεσης του πλάσματος στο οξύ σιμβαστατίνης κατά 7 φορές. Η πρόσληψη 240 mL χυμού γκρέιπφρουτ κάθε πρωί με λήψη σιμβαστατίνης το βράδυ οδήγησε επίσης σε αύξηση της έκθεσης του πλάσματος στο οξύ σιμβαστατίνης κατά 1,9 φορές. Συνεπώς, θα πρέπει να αποφεύγεται η πρόσληψη χυμού γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της αγωγής με Cholib.

Κολχικίνη

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοπάθειας και ραβδομύωσης κατά την συγχορήγηση κολχικίνης και σιμβαστατίνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Ως εκ τούτου, συνιστάται η στενή κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών που λαμβάνουν κολχικίνη και Cholib.

Ανταγωνιστές βιταμίνης K

Η φαινοφιβράτη και η σιμβαστατίνη ενισχύουν τη δράση των ανταγωνιστών της βιταμίνης K και ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Κατά την έναρξη της θεραπείας, συνιστάται η μείωση της δόσης τέτοιων από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών περί το ένα τρίτο περίπου, με σταδιακή ρύθμιση της δόσης, εάν χρειάζεται, βάσει παρακολούθησης του INR (International Normalization Ratio). Το INR θα πρέπει να προσδιορίζεται πριν την έναρξη της θεραπείας με Cholib και σε συχνά διαστήματα κατά την πρώτη φάση της θεραπείας, ώστε να διασφαλιστεί ότι δεν

μεταβάλλεται σημαντικά. Αφού τεκμηριωθεί η σταθερότητα του INR, η παρακολούθηση μπορεί να συνεχιστεί στα διαστήματα που συνιστώνται συνήθως για τους ασθενείς που λαμβάνουν τέτοια από του στόματος αντιπηκτικά. Εάν τροποποιηθεί η δοσολογία του Cholib ή διακοπεί η θεραπεία με Cholib, θα πρέπει να επαναληφθεί η ίδια διαδικασία. Η θεραπεία με Cholib δεν έχει συσχετιστεί με αιμορραγία σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά.

Γλιταζόνες

Έχουν αναφερθεί ορισμένες περιπτώσεις αναστρέψιμης παράδοξης μείωσης της HDL-χοληστερόλης κατά την συγχορήγηση φαινοφιβράτης με γλιταζόνες. Ως εκ τούτου, συνιστάται η παρακολούθηση της HDL-χοληστερόλης εάν το Cholib συγχορηγείται με κάποια γλιταζόνη, και η διακοπή κάποιας από τις δύο αγωγές εάν η HDL-χοληστερόλη μειωθεί υπερβολικά.

Ριφαμπικίνη

Επειδή η ριφαμπικίνη είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP 3A4 που επηρεάζει τον μεταβολισμό της σιμβαστατίνης, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μακροχρόνια θεραπεία με ριφαμπικίνη (π.χ. για την αντιμετώπιση της φυματίωσης) ενδέχεται να παρουσιάσουν μείωση της αποτελεσματικότητας της σιμβαστατίνης. Σε υγιείς εθελοντές, η έκθεση του πλάσματος σε οξύ σιμβαστατίνης μειώθηκε κατά 93% μετά από συγχορήγηση ριφαμπικίνης.

Επιδράσεις στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η φαινοφιβράτη και η σιμβαστατίνη δεν είναι ούτε αναστολείς ούτε επαγωγείς του CYP 3A4. Κατά συνέπεια, το Cholib δεν αναμένεται να επηρεάσει τη συγκέντρωση πλάσματος των ουσιών που μεταβολίζονται μέσω του CYP 3A4.

Η φαινοφιβράτη και η σιμβαστατίνη δεν είναι αναστολείς του CYP 2D6, του CYP 2E1 ή του CYP 1A2. Η φαινοφιβράτη είναι ασθενής έως μέτριος αναστολέας του CYP 2C9 και ασθενής αναστολέας του CYP 2C19 και του CYP 2A6.

Οι ασθενείς στους οποίους το Cholib συγχορηγείται με φάρμακα στενού θεραπευτικού δείκτη που μεταβολίζονται από το CYP 2C19, το CYP 2A6 ή ιδίως το CYP 2C9 θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και, εάν χρειάζεται, συνιστάται η προσαρμογή της δόσης των φαρμάκων αυτών.

Αλληλεπίδραση μεταξύ σιμβαστατίνης και φαινοφιβράτης

Οι επιδράσεις της επαναλαμβανόμενης χορήγησης φαινοφιβράτης πάνω στη φαρμακοκινητική μίας ή πολλαπλών δόσεων σιμβαστατίνης μελετήθηκαν σε δύο μικρές μελέτες (n=12) και κατόπιν σε μια μεγαλύτερη μελέτη (n= 85) σε υγιή άτομα.

Στη μία μελέτη, το AUC του οξέος σιμβαστατίνης (SVA), σημαντικού δραστικού μεταβολίτη της σιμβαστατίνης, μειώθηκε κατά 42% (διάστημα εμπιστοσύνης 90%: 24%-56%) όταν μια μονή δόση 40 mg σιμβαστατίνης συνδυάστηκε με επανειλημμένη χορήγηση 160 mg φαινοφιβράτης. Στην άλλη μελέτη [Bergman et al, 2004], η επανειλημμένη συγχορήγηση 80 mg σιμβαστατίνης και 160 mg φαινοφιβράτης οδήγησε σε μείωση του AUC του SVA κατά 36% (διάστημα εμπιστοσύνης 90%: 30%-42%). Στη μεγαλύτερη μελέτη, παρατηρήθηκε μείωση του AUC του SVA κατά 21% (διάστημα εμπιστοσύνης 90%: 14%-27%) μετά από επανειλημμένη συγχορήγηση 40 mg σιμβαστατίνης και 145 mg φαινοφιβράτης το βράδυ. Η μείωση αυτή δεν διέφερε σημαντικά από τη μείωση κατά 29% (διάστημα εμπιστοσύνης 90%: 22%-35%) στο AUC του SVA που παρατηρήθηκε όταν η συγχορήγηση έγινε με διαφορά 12 ωρών: 40 mg σιμβαστατίνης το βράδυ και 145 mg φαινοφιβράτης το πρωί.

Δεν διερευνήθηκε κατά πόσον η φαινοφιβράτη επιδρά σε άλλους δραστικούς μεταβολίτες της σιμβαστατίνης.

Ο ακριβής μηχανισμός της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστός. Στα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα η επίδραση στη μείωση της LDL-χοληστερόλης δεν θεωρήθηκε σημαντικά διαφορετική απ' ό,τι με τη μονοθεραπεία σιμβαστατίνης όταν η LDL-χοληστερόλη είναι υπό έλεγχο κατά την έναρξη της αγωγής.

Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση των υψηλότερων εγκεκριμένων δόσεων των 40 ή 80 mg σιμβαστατίνης δεν επηρέασε τα επίπεδα του φαινοφιβρικού οξέος στο πλάσμα στην κατάσταση σταθερής ισορροπίας.

Στον πίνακα που ακολουθεί συνοψίζονται οι συστάσεις συνταγογράφησης για τις ουσίες που εμφανίζουν αλληλεπίδραση (βλ. επίσης παραγράφους 4.2 και 4.3).

Αλληλεπιδρώσες ουσίες	Συστάσεις συνταγογράφησης
Ισχυροί αναστολείς του CYP 3A4: Ιτρακοναζόλη Κετοκοναζόλη Φλουκοναζόλη Ποσακοναζόλη Ερυθρομυκίνη Κλαριθρομυκίνη Τελιθρομυκίνη Αναστολείς HIV πρωτεάσης (π.χ. νελφίναβιρη) Νεφαζοδόνη Κομπισιστάτη	Αντενδείκνυνται με το Cholib
Δαναζόλη Κυκλοσπορίνη	Αντενδείκνυνται με το Cholib
Γεμφιβροζίλη, Άλλες στατίνες και φιβράτες	Αντενδείκνυνται με το Cholib
Αμιοδαρόνη Βεραπαμίλη Διλτιαζέμη Αμλοδιπίνη	Μην ξεπερνάτε τη δόση του ενός δισκίου Cholib 145 mg/20 mg ανά ημέρα, εκτός εάν το κλινικό όφελος υπερβαίνει τον κίνδυνο
Ελμπασβίρη Γκραζοπρεβίρη	Μην ξεπερνάτε τη δόση του ενός δισκίου Cholib 145 mg/20 mg ανά ημέρα
Γκλεκαπρεβίρη Πιμπρεντασβίρη	Αντενδείκνυνται με το Cholib
Νιασίνη (νικοτινικό οξύ) ≥ 1 g/ημέρα	Να αποφεύγεται η συγχορήγηση με το Cholib, εκτός εάν το κλινικό όφελος υπερβαίνει τον κίνδυνο Να παρακολουθούνται οι ασθενείς για τυχόν σημεία και συμπτώματα μυϊκού πόνου, ευαισθησίας ή αδυναμίας
Φουσιδικό οξύ	Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της αγωγής με Cholib
Χυμός γκρέιπφρουτ	Να αποφεύγεται όταν λαμβάνεται το Cholib
Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ	Να προσαρμόζεται η δόση των από στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών με βάση την παρακολούθηση του INR
Γλιταζόνες	Να παρακολουθείται η HDL χοληστερόλη και να διακόπτεται κάποια από τις δύο θεραπείες (γλιταζόνη ή Cholib) εάν η HDL χοληστερόλη είναι πολύ χαμηλή

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Cholib

Επειδή η σιμβαστατίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παρακάτω), το Cholib αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Φαινοφιβράτη

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της φαινοφιβράτης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν εμβρυοτοξικές επιδράσεις σε δόσεις εντός του εύρους τοξικότητας για τη μητέρα

(βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Ως εκ τούτου, η φαινοφιβράτη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνον κατόπιν προσεκτικής αξιολόγησης της σχέσης οφέλους/κινδύνου.

Σιμβαστατίνη

Η σιμβαστατίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια στις εγκύους. Η θεραπεία εγκύου με σιμβαστατίνη μπορεί να ελαττώσει τα επίπεδα του μεβαλονικού οξέος, προδρόμου της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης, στο έμβρυο. Για τους λόγους αυτούς, η σιμβαστατίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε εγκύους και σε γυναίκες που επιδιώκουν την εγκυμοσύνη ή υποπτεύονται ότι εγκυμονούν. Η θεραπεία με σιμβαστατίνη πρέπει να αναστέλλεται για ολόκληρη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μέχρι να διαπιστωθεί ότι η γυναίκα δεν είναι έγκυος.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η φαινοφιβράτη, η σιμβαστατίνη και/ή οι μεταβολίτες τους απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ως εκ τούτου, το Cholib αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Έχουν παρατηρηθεί αναστρέψιμες επιδράσεις πάνω στη γονιμότητα των ζώων (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιμότητα από τη χρήση του Cholib.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η φαινοφιβράτη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της σιμβαστατίνης στην αγορά, περιστατικά ζάλης έχουν αναφερθεί σπανίως. Αυτή η ανεπιθύμητη αντίδραση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την οδήγηση οχημάτων ή τη χρήση μηχανημάτων από άτομα σε θεραπεία με Cholib.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις (ADR) κατά τη θεραπεία με Cholib είναι η αυξημένη κρεατινίνη αίματος, οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ο αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων, η γαστρεντερίτιδα και η αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Σε τέσσερις διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές διάρκειας 24 εβδομάδων, 1.237 ασθενείς έλαβαν αγωγή με συγχορήγηση φαινοφιβράτης και σιμβαστατίνης. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση αυτών των τεσσάρων δοκιμών, το ποσοστό διακοπής της αγωγής λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων εμφανιζόμενων κατά τη θεραπεία ήταν 5,0% (51 από 1.012 συμμετέχοντες) μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με φαινοφιβράτη και σιμβαστατίνη 145 mg/20 mg ημερησίως και 1,8% (4 από 225 συμμετέχοντες) μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με φαινοφιβράτη και σιμβαστατίνη 145 mg/40 mg ημερησίως.

Οι εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς κατά την αγωγή με συγχορήγηση φαινοφιβράτης και σιμβαστατίνης παρατίθενται παρακάτω, κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στο Cholib συμφωνούν με τα γνωστά για τις δύο δραστικές ουσίες του: τη φαινοφιβράτη και τη σιμβαστατίνη.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών κατατάσσεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη συγχορήγηση φαινοφιβράτης και σιμβαστατίνης (Cholib)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, γαστρεντερίτιδα	συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων	συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Δερματίτιδα και έκζεμα	όχι συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)	πολύ συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αυξημένη κρεατινίνη αίματος: το 10% των ασθενών σημείωσε αύξηση της κρεατινίνης μεγαλύτερη από 30 μmol/L ως προς την προθεραπευτική τιμή, κατά τη συγχορήγηση φαινοφιβράτης και σιμβαστατίνης, έναντι 4,4% με μονοθεραπεία στατίνης. Το 0,3% των ασθενών υπό συγχορήγηση σημείωσε κλινικώς σημαντικές αυξήσεις της κρεατινίνης, σε τιμές > 200 μmol/L.

Συμπληρωματικές πληροφορίες στις επιμέρους δραστικές ουσίες του συνδυασμού σταθερών δόσεων
 Παρακάτω αναφέρονται πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν συσχετιστεί με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία περιέχουν σιμβαστατίνη ή φαινοφιβράτη και έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές ή μετά την κυκλοφορία των προϊόντων στην αγορά, οι οποίες ενδέχεται να εκδηλωθούν με το Cholib. Η κατάταξη της συχνότητας αυτών βασίζεται σε πληροφορίες από τις Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών Προϊόντος για τη σιμβαστατίνη και τη φαινοφιβράτη, όπως αυτές διατίθενται στην ΕΕ.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες (φαινοφιβράτη)	Ανεπιθύμητες ενέργειες (σιμβαστατίνη)	Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος		σπάνιες
		Αναιμία	σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία		σπάνιες
		Αναφυλαξία	πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Σακχαρώδης διαβήτης****	μη γνωστές
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία	πολύ σπάνιες
		Διαταραχή ύπνου συμπεριλαμβανομένων και εφιαλτών, κατάθλιψη	μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία		όχι συχνές
		Παραίσθησία, ζάλη, περιφερική νευροπάθεια	σπάνιες
		Επηρεασμένη μνήμη / Απώλεια μνήμης	σπάνιες
		Μυασθένεια gravis	μη γνωστή
Οφθαλμικές διαταραχές		Όραση θαμπή, έκπτωση της όρασης	πολύ σπάνιες
		Μυασθένεια των οφθαλμών	μη γνωστή

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες (φαινοφιβράτη)	Ανεπιθύμητες ενέργειες (σιμβαστατίνη)	Συχνότητα
Αγγειακές διαταραχές	Θρομβοεμβολή (πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση)*		όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Διάμεση πνευμονοπάθεια	μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Γαστρεντερικά σημεία και συμπτώματα (κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος, διάρροια, μετεωρισμός)		συχνές
	Παγκρεατίτιδα*		όχι συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία	σπάνιες
	Τρανσαμινάσες αυξημένες		συχνές
	Χολολιθίαση		όχι συχνές
	Επιπλοκές της χολολιθίασης (π.χ. χολοκυστίτιδα, χολαγγειίτιδα, κολικός των χοληφόρων κ.λπ.)		μη γνωστές
		γ-Γλουταμυλοτρανσφεράση αυξημένη	σπάνιες
	Ηπατίτιδα/ίκτηρος, ηπατική ανεπάρκεια	πολύ σπάνιες	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση κ.λπ.)		μη γνωστές
	Δερματική υπερευαισθησία (π.χ. εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση)		όχι συχνές
	Αλωπεκία		σπάνιες
	Αντιδράσεις από φωτοευαισθησία		σπάνιες
		Σύνδρομο υπερευαισθησίας***	σπάνιες
	Λειγνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα	πολύ σπάνιες	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκές διαταραχές (π.χ. μυαλγία, μυοσίτιδα, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία)		όχι συχνές
	Ραβδομύλωση με ή χωρίς νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4)		σπάνιες
		Μυοπάθεια** Ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4) Τενοντοπάθεια	σπάνιες μη γνωστές
		Ρήξη μύος	πολύ σπάνιες
Διαταραχές του αναπαραγωγικού	Σεξουαλική δυσλειτουργία		όχι συχνές
		Στυτική δυσλειτουργία	μη γνωστές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες (φαινοφιβράτη)	Ανεπιθύμητες ενέργειες (σιμβαστατίνη)	Συχνότητα
συστήματος και του μαστού		Γυναικομαστία	πολύ σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Εξασθένηση	σπάνιες
Παρακλινικές εξετάσεις	Επίπεδο ομοκυστεΐνης αίματος αυξημένο (βλ. παράγραφο 4.4)*****		πολύ συχνές
	Ουρία αίματος αυξημένη		σπάνιες
		Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	σπάνιες
		Επίπεδο κρεατινοφωσφοκινάσης αίματος αυξημένο	σπάνιες
		Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη αυξημένη	μη γνωστές
	Γλυκόζη αίματος αυξημένη	μη γνωστές	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Παγκρεατίτιδα

* Στη μελέτη FIELD, μια τυχαιοποιημένη δοκιμή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο που διεξήχθη σε 9.795 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική αύξηση στα περιστατικά παγκρεατίτιδας σε ασθενείς που λάμβαναν φαινοφιβράτη σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (0,8% έναντι 0,5%, $p=0,031$).

Θρομβοεμβολή

*Στη μελέτη FIELD αναφέρθηκε στατιστικώς σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της πνευμονικής εμβολής [0,7% (32/4.900 ασθενείς) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έναντι 1,1% (53/4.895 ασθενείς) στην ομάδα της φαινοφιβράτης, $p = 0,022$] και στατιστικώς μη σημαντική αύξηση στις εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις [εικονικό φάρμακο: 1,0% (48/4.900 ασθενείς) έναντι φαινοφιβράτης 1,4% (67/4.895 ασθενείς), $p=0,074$].

Μυοπάθεια

** Σε μια κλινική δοκιμή, μυοπάθεια εκδηλώθηκε συχνά σε ασθενείς που έλαβαν σιμβαστατίνη 80 mg/ημέρα σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν 20 mg/ημέρα (1,0% έναντι 0,02% αντίστοιχα).

Σύνδρομο υπερευαισθησίας

*** Έχει αναφερθεί σπανίως ένα σύνδρομο φαινόμενης υπερευαισθησίας που περιλάμβανε κάποια από τα παρακάτω χαρακτηριστικά: αγγειοοίδημα, σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο, ρευματική πολυμυαλγία, δερματομυοσίτιδα, αγγειίτιδα, θρομβοκυτταροπενία, ηωσινοφιλία, αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων (ΤΚΕ), αρθρίτιδα και αρθραλγία, κνίδωση, φωτοευαισθησία, πυρετό, έξαψη, δύσπνοια και αίσθημα κακουχίας.

Σακχαρώδης διαβήτης

**** Σακχαρώδης διαβήτης: Οι ασθενείς σε κίνδυνο (γλυκόζη νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, υπέρταση) θα πρέπει να παρακολουθούνται με κλινικές και βιοχημικές εξετάσεις όπως ορίζεται στις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Αυξημένο επίπεδο ομοκυστεΐνης αίματος

***** Στη μελέτη FIELD, η μέση αύξηση του επιπέδου ομοκυστεΐνης αίματος στους ασθενείς που έλαβαν φαινοφιβράτη ήταν 6,5 μmol/L, ενώ η αύξηση ήταν αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας με φαινοφιβράτη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Cholib

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο. Εάν υπάρχουν υποψίες υπερδοσολογίας, θα πρέπει να παρασχεθούν συμπτωματική θεραπεία και κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, όπως απαιτείται.

Φαινοφιβράτη

Έχουν αναφερθεί μόνο ασήμαντα περιστατικά υπερδοσολογίας με φαινοφιβράτη. Στις περισσότερες περιπτώσεις, δεν αναφέρθηκαν συμπτώματα υπερδοσολογίας. Η φαινοφιβράτη δεν είναι δυνατόν να αποβληθεί κατά την αιμοδιύλιση.

Σιμβαστατίνη

Έχουν αναφερθεί λίγα περιστατικά υπερδοσολογίας με σιμβαστατίνη - η μεγαλύτερη δόση που ελήφθη ήταν 3,6 g. Όλοι οι ασθενείς ανάρρωσαν χωρίς επακόλουθα. Δεν υπάρχει ειδική αγωγή για την περίπτωση υπερδοσολογίας. Σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει να εφαρμοστούν συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Υπολιπιδαιμικοί παράγοντες, αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής σε συνδυασμό με άλλους υπολιπιδαιμικούς παράγοντες, κωδικός ATC: C10BA04

Μηχανισμός δράσης

Φαινοφιβράτη

Η φαινοφιβράτη είναι ένα παράγωγο του φιβρικού οξέος του οποίου η υπολιπιδαιμική δράση στον άνθρωπο επιτελείται μέσω ενεργοποίησης των πυρηνικών υποδοχέων τύπου α που ενεργοποιούνται από πολλαπλασιαστές υπεροξυσωματίων (PPARα).

Μέσω της ενεργοποίησης των PPARα, η φαινοφιβράτη ενεργοποιεί την παραγωγή λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και ελαττώνει την παραγωγή αποπρωτεΐνης CIII. Η ενεργοποίηση του PPARα επάγει επίσης αύξηση της σύνθεσης των αποπρωτεϊνών AI και AII.

Σιμβαστατίνη

Η σιμβαστατίνη, που είναι μια αδρανής λακτόνη, υδρολύεται στο ήπαρ προς την αντίστοιχη δραστική μορφή β-υδροξυοξέος το οποίο έχει ισχυρή δράση αναστολέα της HMG-CoA αναγωγής (αναγωγή του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο-συνενζύμου Α). Το ένζυμο αυτό καταλύει τη μετατροπή του HMG-CoA σε μεβαλονικό οξύ, αντίδραση που αποτελεί ένα από τα πρώτα βήματα της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης και καθορίζει την ταχύτητά της.

Cholib:

Το Cholib περιέχει φαινοφιβράτη και σιμβαστατίνη, οι οποίες έχουν διαφορετικό μηχανισμό δράσης, όπως περιγράφεται παραπάνω.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Φαινοφιβράτη

Μελέτες με φαινοφιβράτη σε κλάσματα λιποπρωτεϊνών δείχνουν μείωση στα επίπεδα LDL και VLDL χοληστερόλης (VLDL-C). Τα επίπεδα HDL-χοληστερόλης συχνά αυξάνονται. Τα τριγλυκερίδια LDL και VLDL μειώνονται. Η συνολική επίδραση είναι η μείωση του λόγου λιποπρωτεϊνών χαμηλής και πολύ χαμηλής πυκνότητας προς τις λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας.

Η φαινοφιβράτη έχει επίσης ουρικοζουρική δράση, που οδηγεί σε μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος κατά 25% περίπου.

Σιμβαστατίνη

Έχει αποδειχθεί ότι η σιμβαστατίνη ελαττώνει τόσο τις φυσιολογικές όσο και τις αυξημένες συγκεντρώσεις LDL-χοληστερόλης. Η LDL σχηματίζεται από τις λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL) και καταβολίζεται κυρίως μέσω του υποδοχέα υψηλής συγγένειας προς την LDL. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου η σιμβαστατίνη μειώνει την LDL-χοληστερόλη ενδέχεται να περιλαμβάνει τόσο τη μείωση της συγκέντρωσης της VLDL χοληστερόλης όσο και την επαγωγή του υποδοχέα LDL, που οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή και αυξημένο καταβολισμό της LDL-χοληστερόλης. Η απολιποπρωτεΐνη Β επίσης ελαττώνεται σημαντικά κατά την αγωγή με σιμβαστατίνη. Επιπλέον, η σιμβαστατίνη αυξάνει σε μέτριο βαθμό την HDL-χοληστερόλη και ελαττώνει τα τριγλυκερίδια του πλάσματος. Ως αποτέλεσμα των αλλαγών αυτών, ελαττώνεται ο λόγος της ολικής χοληστερόλης προς την HDL-χοληστερόλη και ο λόγος της LDL-C προς την HDL-χοληστερόλη.

Cholib

Οι επιδράσεις της σιμβαστατίνης και της φαινοφιβράτης αντίστοιχα, είναι συμπληρωματικές.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Cholib

Τέσσερις βασικές κλινικές μελέτες διεξήχθησαν στο πλαίσιο του κλινικού προγράμματος. Συνολικά 7.583 άτομα με μικτή δυσλιπιδαιμία συμμετείχαν σε μια περίοδο εξοικείωσης με τη στατίνη, διάρκειας 6 εβδομάδων. Από αυτά, 2.474 άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε αγωγή διάρκειας 24 εβδομάδων, 1.237 άτομα έλαβαν συνδυασμό φαινοφιβράτης και σιμβαστατίνης και 1.230 άτομα έλαβαν μονοθεραπεία στατίνης, με χορήγηση όλων των φαρμάκων το βράδυ.

Τύπος και δόση στατίνης που χρησιμοποιήθηκε:

Μελέτη	6 εβδομάδες εξοικείωσης με τη στατίνη	Εβδομάδα 0 έως Εβδομάδα 12		Εβδομάδα 12 έως Εβδομάδα 24	
		Μονοθεραπεία στατίνης	Συνδυασμός φαινοφιβράτης/σιμβαστατίνης	Μονοθεραπεία στατίνης	Συνδυασμός φαινοφιβράτης/σιμβαστατίνης
0501	σιμβαστατίνη 20 mg	σιμβαστατίνη 40 mg	σιμβαστατίνη 20 mg	σιμβαστατίνη 40 mg	σιμβαστατίνη 40 mg
0502	σιμβαστατίνη 40 mg	σιμβαστατίνη 40 mg	σιμβαστατίνη 40 mg	σιμβαστατίνη 40 mg	σιμβαστατίνη 40 mg
0503	ατορβαστατίνη 10 mg	ατορβαστατίνη 10 mg	σιμβαστατίνη 20 mg	Ατορβαστατίνη 20 mg	σιμβαστατίνη 40 mg
0504	πραβαστατίνη 40 mg	πραβαστατίνη 40 mg	σιμβαστατίνη 20 mg	πραβαστατίνη 40 mg	σιμβαστατίνη 40 mg

Cholib 145/40

Στη μελέτη 0502 αξιολογήθηκε μια σταθερή δόση συνδυασμού φαινοφιβράτης-σιμβαστατίνης με μια στατίνη ως παράγοντα σύγκρισης για μια περίοδο 24 εβδομάδων διπλά τυφλής αγωγής. Το πρωτεύον κριτήριο αποτελεσματικότητας ήταν η ανωτερότητα του συνδυασμού 145 mg φαινοφιβράτης και 40 mg σιμβαστατίνης έναντι της δόσης 40 mg σιμβαστατίνης πάνω στη μείωση των

τριγλυκεριδίων και της LDL-χοληστερόλης και στην αύξηση της HDL-χοληστερόλης στις 12 εβδομάδες.

Στις 12 εβδομάδες και τις 24 εβδομάδες, ο συνδυασμός 145 mg φαινοφιβράτης και 40 mg σιμβαστατίνης (F145/S40) αποδείχθηκε ανώτερος από τα 40 mg σιμβαστατίνης (S40) ως προς τη μείωση των τριγλυκεριδίων και την αύξηση της HDL-χοληστερόλης.

Ο συνδυασμός F145/S40 αποδείχθηκε ανώτερος από την S40 ως προς τη μείωση της LDL-χοληστερόλης μόνο στις 24 εβδομάδες, από μια μη σημαντική πρόσθετη μείωση της LDL-χοληστερόλης κατά 1,2% στις 12 εβδομάδες σε μια στατιστικώς σημαντική μείωση κατά 7,2% στις 24 εβδομάδες.

Ποσοστιαία μεταβολή των τριγλυκεριδίων (TG), LDL-χοληστερόλης (LDL-C) και HDL-χοληστερόλης (HDL-C) από τις προθεραπευτικές τιμές έως τις 12 και τις 24 εβδομάδες Πλήρης ανάλυση δείγματος ατόμων				
Λιπιδική παράμετρος (mmol/L)	Feno 145+Simva 40 (N=221)	Simva 40 (N=219)	Σύγκριση θεραπειών*	Τιμή P
Μετά από 12 εβδομάδες	Μέση τιμή (SD) ποσοστιαίας μεταβολής			
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
Μετά από 24 εβδομάδες	Μέση τιμή (SD) ποσοστιαίας μεταβολής			
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

*Η σύγκριση θεραπειών συνίσταται στη διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών των ελαχίστων τετραγώνων για την ομάδα Feno 145 + Simva 40 και την ομάδα Simva 40, καθώς και το αντίστοιχο διάστημα εμπιστοσύνης 95%.

Τα αποτελέσματα των εξεταζόμενων βιολογικών παραμέτρων στις 24 εβδομάδες παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Η αγωγή F145/S40 έδειξε στατιστικώς σημαντική ανωτερότητα σε όλες τις παραμέτρους εκτός από την αύξηση της ApoA1.

ANCOVA (ανάλυση συνδιακύμανσης) για την ποσοστιαία μεταβολή στις παραμέτρους ολικής χοληστερόλης (TC), Non-HDL-χοληστερόλης (Non-HDL-C), ApoA1, ApoB, ApoB/ApoA1 και ινωδογόνο από την προθεραπευτική τιμή έως τις 24 εβδομάδες - Πλήρης ανάλυση δείγματος ατόμων					
Παράμετρος	Ομάδα θεραπείας	N	Μέση τιμή (SD)*	Σύγκριση θεραπειών*	Τιμή P
TC (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-4,95 (18,59) 1,69 (20,45)	-6,76 (-10,31,-3,20)	<0,001
Non-HDL-C (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-7,62 (23,94) 2,52 (26,42)	-10,33 (-14,94,-5,72)	<0,001

ANCOVA (ανάλυση συνδιακύμανσης) για την ποσοστιαία μεταβολή στις παραμέτρους ολικής χοληστερόλης (TC), Non-HDL-χοληστερόλης (Non-HDL-C), ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI και ινωδογόνο από την προθεραπευτική τιμή έως τις 24 εβδομάδες - Πλήρης ανάλυση δείγματος ατόμων					
Παράμετρος	Ομάδα θεραπείας	N	Μέση τιμή (SD)*	Σύγκριση θεραπειών*	Τιμή P
Apo AI (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	5,79 (15,96) 4,02 (13,37)	2,34 (-0,32, 4,99)	0,084
Apo B (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-2,95 (21,88) 6,04 (26,29)	-9,26 (-13,70,-4,82)	<0,001
Apo B/Apo AI	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18,-1,39)	0,019
Ινωδογόνο* (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

*Η σύγκριση θεραπειών συνίσταται στη διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών των ελαχίστων τετραγώνων για την ομάδα Feno 145 + Simva 40 και την ομάδα Simva 40, καθώς και το αντίστοιχο διάστημα εμπιστοσύνης 95% LS (ελάχιστα τετράγωνα) SD (τυπική απόκλιση)

Cholib 145/20

Στη μελέτη 0501 αξιολογήθηκαν 2 διαφορετικές δόσεις συνδυασμού φαινοφιβράτης-σιμβαστατίνης σε σχέση με 40 mg σιμβαστατίνης για μια περίοδο 24 εβδομάδων διπλά τυφλής αγωγής. Το πρωτεύον κριτήριο αποτελεσματικότητας ήταν η ανωτερότητα του συνδυασμού 145 mg φαινοφιβράτης και 20 mg σιμβαστατίνης έναντι της δόσης 40 mg σιμβαστατίνης όσον αφορά τη μείωση των τριγλυκεριδίων και την αύξηση της HDL-χοληστερόλης και τη μη κατωτερότητα για μείωση της LDL-χοληστερόλης στις 12 εβδομάδες.

Μέση ποσοστιαία μεταβολή από τις προ θεραπείας τιμές έως τις 12 εβδομάδες Πλήρης ανάλυση δείγματος ατόμων				
Παράμετρος	Feno 145+Simva 20 (N=493) Μέση τιμή (SD)	Simva 40 (N=505) Μέση τιμή (SD)	Σύγκριση θεραπειών*	Τιμή P
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)	Μη διαθέσιμη
HDL-C (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88,7,65)	<0,001
TC (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41,3,38)	0,123
Non-HDL-C (mmol/l)	-9,79 (21,32)	-9,79 (20,14)	-0,11 (-2,61,2,39)	0,931
Apo AI (g/l)	3,97 (13,15)	0,94 (13,03)	2,98 (1,42,4,55)	<0,001
Apo B (g/l)	-6,52 (21,12)	-7,97 (17,98)	1,22 (-1,19,3,63)	0,320
Apo B/Apo AI	-8,49 (24,42)	-7,94 (18,96)	-0,73 (-3,44,1,97)	0,595
Ινωδογόνο (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40,-0,24)	<0,001

* Σύγκριση θεραπειών: διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών ελαχίστων τετραγώνων για την ομάδα Feno 145 + Simva 20 και την ομάδα Simva 40, καθώς και το σχετικό διάστημα εμπιστοσύνης 95%

Μετά τις πρώτες 12 εβδομάδες αγωγής, ο συνδυασμός 145 mg φαινοφιβράτης και 20 mg σιμβαστατίνης αποδείχθηκε ανώτερος από τα 40 mg σιμβαστατίνης ως προς τη μείωση των τριγλυκεριδίων και την αύξηση της HDL-χοληστερόλης αλλά δεν πληρούσε τα κριτήρια μη κατωτερότητας για την LDL-χοληστερόλη. Ο συνδυασμός των 145 mg φαινοφιβράτης με 20 mg

σιμβαστατίνης αποδείχθηκε στατιστικώς σημαντικά ανώτερος ως προς την αύξηση της apoA1 και ως προς τη μείωση του ινωδογόνου σε σύγκριση με τα 40 mg σιμβαστατίνης.

Υποστηρικτική μελέτη

Η μελέτη Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD-Lipid) ήταν μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη κατά την οποία 5.518 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έλαβαν φαινοφιβράτη σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη. Η θεραπεία με φαινοφιβράτη και σιμβαστατίνη δεν παρουσίασε σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία σιμβαστατίνης στο σύνθετο πρωτεύον τελικό αποτέλεσμα αναφορικά με μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια [λόγος κινδύνου (HR) 0,92, 95% CI 0,79-1,08, $p=0,32$, μείωση απόλυτου κινδύνου: 0,74%]. Στην προκαθορισμένη υποομάδα δυσλιπιδαιμικών ασθενών, που περιλάμβανε όσους βρίσκονταν προ της αγωγής στο κατώτερο τριτημόριο τιμών HDL-χοληστερόλης (≤ 34 mg/dL ή 0,88 mmol/L) και στο ανώτερο τριτημόριο τιμών τριγλυκεριδίων (≥ 204 mg/dL ή 2,3 mmol/L), η θεραπεία με φαινοφιβράτη και σιμβαστατίνη έδειξε σχετική μείωση 31% σε σύγκριση με μονοθεραπεία σιμβαστατίνης για το σύνθετο πρωτεύον τελικό αποτέλεσμα [λόγος κινδύνου (HR) 0,69, 95% CI 0,49-0,97, $p=0,03$, μείωση απόλυτου κινδύνου: 4,95%]. Μια άλλη ανάλυση προκαθορισμένης υποομάδας εντόπισε μια στατιστικώς σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ αγωγής και φύλου ($p=0,01$), που υποδεικνύει πιθανό όφελος από τη θεραπεία συνδυασμού για τους άνδρες ($p=0,037$) αλλά δυνητικά υψηλότερο κίνδυνο για το πρωτεύον τελικό αποτέλεσμα στις γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία συνδυασμού, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία σιμβαστατίνης ($p=0,069$). Αυτό δεν παρατηρήθηκε στην προαναφερθείσα υποομάδα ασθενών με δυσλιπιδαιμία, αλλά δεν διαπιστώθηκαν ούτε σαφείς ενδείξεις οφέλους για τις δυσλιπιδαιμικές γυναίκες που έλαβαν αγωγή φαινοφιβράτης και σιμβαστατίνης, και δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί το ενδεχόμενο επιβλαβούς δράσης στην υποομάδα αυτή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Cholib στη συνδυασμένη δυσλιπιδαιμία σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι γεωμετρικοί μέσοι λόγοι και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 90% για τη σύγκριση του AUC, του AUC(0-t) και της C_{max} των δραστικών μεταβολιτών, του φαινοφιβρικού οξέος και του οξέος σιμβαστατίνης, του δισκίου Cholib 145 mg/20 mg με συνδυασμό σταθερών δόσεων και της συγχορήγησης χωριστών δισκίων φαινοφιβράτης 145 mg και σιμβαστατίνης 20 mg, όπως έγινε στο κλινικό πρόγραμμα, ήταν εντός του διαστήματος βιοϊσοδυναμίας 80-125%.

Ο γεωμετρικός μέσος του μέγιστου επιπέδου στο πλάσμα (C_{max}) της αδρανούς μητρικής ουσίας της σιμβαστατίνης ήταν 2,7 ng/ml για το δισκίο Cholib 145 mg/20 mg με συνδυασμό σταθερών δόσεων και 3,9 ng/ml για τη συγχορήγηση χωριστών δισκίων 145 mg φαινοφιβράτης και 20 mg σιμβαστατίνης, όπως έγινε στο κλινικό πρόγραμμα.

Οι γεωμετρικοί μέσοι λόγοι και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 90% για τη σύγκριση της έκθεσης του πλάσματος (AUC και AUC(0-t)) στη σιμβαστατίνη μετά από χορήγηση του δισκίου Cholib 145 mg/20 mg με συνδυασμό σταθερών δόσεων και μετά από συγχορήγηση χωριστών δισκίων 145 mg φαινοφιβράτης και 20 mg σιμβαστατίνης, όπως έγινε στο κλινικό πρόγραμμα, ήταν εντός του διαστήματος βιοϊσοδυναμίας 80-125%.

Απορρόφηση

Η μέγιστη συγκέντρωση φαινοφιβράτης στο πλάσμα (C_{max}) σημειώνεται εντός 2 έως 4 ωρών μετά από χορήγηση από του στόματος. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι σταθερές κατά τη συνεχή θεραπεία οποιουδήποτε ατόμου.

Η φαινοφιβράτη είναι αδιάλυτη στο νερό και πρέπει να λαμβάνεται με τροφή για να διευκολύνεται η απορρόφησή της. Η χρήση μικροκονιοποιημένης φαινοφιβράτης και τεχνολογίας NanoCrystal® για τη σύνθεση του δισκίου φαινοφιβράτης 145 mg βελτιώνει την απορρόφηση του φαρμάκου.

Σε αντίθεση με προηγούμενες φαρμακοτεχνικές μορφές φαινοφιβράτης, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και η συνολική έκθεση αυτού του ιδιοσκευάσματος είναι ανεξάρτητες από την πρόσληψη τροφής.

Μια μελέτη επίδρασης της τροφής, που περιλάμβανε τη χορήγηση αυτής της φαρμακοτεχνικής μορφής δισκίων 145 mg φαινοφιβράτης σε υγιείς άνδρες και γυναίκες είτε υπό συνθήκες νηστείας είτε μετά από γεύμα πλούσιο σε λιπίδια, έδειξε ότι η έκθεση (AUC και C_{max}) στο φαινοφιβρικό οξύ δεν επηρεάζεται από την τροφή.

Συνεπώς, η φαινοφιβράτη στο Cholib μπορεί να ληφθεί ανεξάρτητα από τα γεύματα.

Μελέτες κινητικής μετά από χορήγηση μίας μόνον δόσης και συνεχή θεραπεία έδειξαν ότι το φάρμακο δεν συσσωρεύεται.

Η σιμβαστατίνη είναι μια αδρανής λακτόνη που υδρολύεται γρήγορα in vivo προς το αντίστοιχο β-υδροξυοξύ, έναν ισχυρό αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης. Η υδρόλυση επιτελείται κυρίως στο ήπαρ, ενώ ο ρυθμός υδρόλυσης στο ανθρώπινο πλάσμα είναι πολύ χαμηλός.

Η σιμβαστατίνη απορροφάται καλώς και υφίσταται εκτεταμένη ηπατική απομάκρυνση πρώτης διόδου. Η απομάκρυνση από το ήπαρ εξαρτάται από την ηπατική ροή αίματος. Το ήπαρ είναι η κύρια θέση δράσης της ενεργού μορφής. Βρέθηκε ότι η βιοδιαθεσιμότητα του β-υδροξυοξέος στη συστηματική κυκλοφορία μετά από του στόματος χορήγηση σιμβαστατίνης είναι μικρότερη από το 5% της δόσης. Η μέγιστη συγκέντρωση ενεργών αναστολέων στο πλάσμα σημειώνεται περίπου 1-2 ώρες μετά από τη χορήγηση σιμβαστατίνης. Η ταυτόχρονη πρόσληψη τροφής δεν επηρεάζει την απορρόφηση.

Η φαρμακοκινητική μονών και πολλαπλών δόσεων σιμβαστατίνης έδειξε ότι δεν υφίσταται συσσώρευση του φαρμακευτικού προϊόντος μετά από πολλαπλές δόσεις.

Κατανομή

Το φαινοφιβρικό οξύ δεσμεύεται ισχυρά στη λευκωματίνη του πλάσματος (σε ποσοστό πάνω από το 99%).

Η πρωτεϊνική δέσμευση της σιμβαστατίνης και του δραστικού μεταβολίτη της είναι > 95%.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Μετά την από στόματος χορήγηση, η φαινοφιβράτη υδρολύεται γρήγορα από εστεράσες προς τον δραστικό μεταβολίτη φαινοφιβρικό οξύ. Δεν ανιχνεύεται αμετάβλητη φαινοφιβράτη στο πλάσμα. Η φαινοφιβράτη δεν είναι υπόστρωμα του CYP 3A4. Δεν συμμετέχει στον ηπατικό μικροσωμικό μεταβολισμό.

Το φάρμακο απεκκρίνεται κυρίως στα ούρα. Ουσιαστικά ολόκληρη η ποσότητα του φαρμάκου αποβάλλεται εντός 6 ημερών. Η φαινοφιβράτη απεκκρίνεται κυρίως σε μορφή φαινοφιβρικού οξέος και του γλουκουρονικού του συμπλόκου. Στους ηλικιωμένους ασθενείς, η φαινόμενη ολική κάθαρση του φαινοφιβρικού οξέος από το πλάσμα δεν μεταβάλλεται.

Μελέτες κινητικής μετά από χορήγηση μίας μόνον δόσης και πολλαπλών δόσεων έδειξαν ότι το φάρμακο δεν συσσωρεύεται. Το φαινοφιβρικό οξύ δεν αποβάλλεται κατά την αιμοδιύλιση.

Μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα: ο χρόνος ημίσειας ζωής για την απομάκρυνση του φαινοφιβρικού οξέος από το πλάσμα είναι 20 ώρες περίπου.

Η σιμβαστατίνη είναι υπόστρωμα του CYP 3A4 και του μεταφορέα εκροής BCRP. Η ενεργητική πρόσληψη της σιμβαστατίνης από τα ηπατοκύτταρα διαμεσολαμβάνεται από τον μεταφορέα OATP1B1. Οι κυριότεροι μεταβολίτες της σιμβαστατίνης στο ανθρώπινο πλάσμα είναι το β-υδροξυοξύ και άλλοι

τέσσερις ενεργοί μεταβολίτες. Μετά από του στόματος χορήγηση μίας δόσης ραδιοσημασμένης σιμβαστατίνης στον άνθρωπο, το 13% της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα ούρα και το 60% στα κόπρανα μέσα σε 96 ώρες. Η ποσότητα που ανακτάται στα κόπρανα αντιπροσωπεύει απορροφημένα ισοδύναμα του φαρμακευτικού προϊόντος που απεκκρίνονται στη χολή καθώς και ελεύθερο φαρμακευτικό προϊόν. Μετά από ενδοφλέβια ένεση του μεταβολίτη β-υδροξυοξέος, ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 1,9 ώρες κατά μέσο όρο. Κατά μέσο όρο, μόνον το 0,3% της ενδοφλέβιας δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα με τη μορφή αναστολέων.

Οι επιδράσεις της επαναλαμβανόμενης χορήγησης φαινοφιβράτης πάνω στη φαρμακοκινητική μίας ή πολλαπλών δόσεων σιμβαστατίνης μελετήθηκαν σε δύο μικρές μελέτες (n=12) και ακολούθησε μια μεγαλύτερη μελέτη (n= 85) σε υγιή άτομα.

Στη μία μελέτη, το AUC του οξέος σιμβαστατίνης (SVA), σημαντικού δραστικού μεταβολίτη της σιμβαστατίνης, μειώθηκε κατά 42% (διάστημα εμπιστοσύνης 90%: 24%-56%) όταν μια μονή δόση 40 mg σιμβαστατίνης συνδυάστηκε με επανειλημμένη χορήγηση 160 mg φαινοφιβράτης. Στην άλλη μελέτη [Bergman et al, 2004], η επανειλημμένη συγχορήγηση 80 mg σιμβαστατίνης και 160 mg φαινοφιβράτης οδήγησε σε μείωση του AUC του SVA κατά 36% (διάστημα 90%: εμπιστοσύνης 30%-42%). Στη μεγαλύτερη μελέτη, παρατηρήθηκε μείωση του AUC του SVA κατά 21% (διάστημα εμπιστοσύνης 90%: 14%-27%) μετά από επανειλημμένη συγχορήγηση 40 mg σιμβαστατίνης και 145 mg φαινοφιβράτης το βράδυ. Η μείωση αυτή δεν διέφερε σημαντικά από τη μείωση κατά 29% (διάστημα εμπιστοσύνης 90%: 22%-35%) στο AUC του SVA που παρατηρήθηκε όταν η συγχορήγηση έγινε με διαφορά 12 ωρών: 40 mg σιμβαστατίνης το βράδυ και 145 mg φαινοφιβράτης το πρωί.

Δεν διερευνήθηκε κατά πόσον η φαινοφιβράτη επιδρά σε άλλους δραστικούς μεταβολίτες της σιμβαστατίνης. Ο ακριβής μηχανισμός της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστός. Στα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα η επίδραση στη μείωση της LDL-χοληστερόλης δεν θεωρήθηκε σημαντικά διαφορετική απ' ό,τι με τη μονοθεραπεία σιμβαστατίνης όταν η LDL-χοληστερόλη είναι υπό έλεγχο κατά την έναρξη της αγωγής.

Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση των υψηλότερων εγκεκριμένων δόσεων των 40 ή 80 mg σιμβαστατίνης δεν επηρεάζει τα επίπεδα του φαινοφιβρικού οξέος στο πλάσμα στην κατάσταση σταθερής ισορροπίας.

Ειδικόι πληθυσμοί

Οι φορείς του αλληλόμορφου c.521T>C του γονιδίου SLCO1B1 έχουν χαμηλότερη δραστηριότητα του OATP1B1. Η μέση έκθεση (AUC) του κύριου ενεργού μεταβολίτη, του οξέος της σιμβαστατίνης, είναι 120% στους ετεροζυγώτες φορείς (CT) του αλληλόμορφου C και 221% στους ομοζυγώτες φορείς (CC) σε σχέση με την έκθεση στους ασθενείς με τον συνηθέστερο γονότυπο (TT). Το αλληλόμορφο C γονίδιο έχει συχνότητα 18% στον ευρωπαϊκό πληθυσμό. Σε ασθενείς με πολυμορφισμό SLCO1B1 υπάρχει κίνδυνος αυξημένης έκθεσης στη σιμβαστατίνη, που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ραβδομυόλυσης (βλ. παράγραφο 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί προκλινικές μελέτες με τον συνδυασμό σταθερών δόσεων Cholib.

Φαινοφιβράτη

Οι μελέτες οξείας τοξικότητας δεν απέδωσαν σημαντικές πληροφορίες για ειδική τοξικότητα της φαινοφιβράτης.

Σε μια μη κλινική μελέτη από στόματος χορήγησης φαινοφιβρικού οξέος (του δραστικού μεταβολίτη της φαινοφιβράτης) στον επίμυ, διάρκειας τριών μηνών, παρατηρήθηκε τοξικότητα στους σκελετικούς μύες (ιδίως τους πλούσιους σε μυοϊνίδια βραδείας οξειδωσης, τύπου I) καθώς και καρδιακός εκφυλισμός, αναιμία και μειωμένο σωματικό βάρος, σε επίπεδα έκθεσης ≥ 50 φορές μεγαλύτερα από την έκθεση του ανθρώπου για τη σκελετική τοξικότητα και >15 φορές μεγαλύτερα για τη μυοκαρδιακή τοξικότητα.

Αναστρέψιμα έλκη και διαβρώσεις της γαστρεντερικής οδού σημειώθηκαν σε σκύλους υπό αγωγή επί 3 μήνες σε επίπεδα έκθεσης περίπου 7 φορές μεγαλύτερα της κλινικής AUC.

Οι μελέτες σχετικά με τη μεταλλαξιογόνο δράση της φαινοφιβράτης ήταν αρνητικές.

Κατά τις μελέτες καρκινογένεσης σε επίμυες και ποντικούς βρέθηκαν ηπατικοί όγκοι, οι οποίοι αποδόθηκαν σε πολλαπλασιασμό των υπεροξυσωματίων. Αυτές οι μεταβολές αφορούν ειδικά στα τρωκτικά και δεν έχουν παρατηρηθεί σε άλλα είδη, σε συγκρίσιμα δοσολογικά επίπεδα. Αυτό δεν έχει σημασία για τη θεραπευτική χρήση στον άνθρωπο.

Μελέτες σε ποντικούς, επίμυες και κουνέλια δεν έδειξαν καμία τερατογόνο επίδραση. Εμβρυοτοξικές επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε δόσεις εντός του εύρους της τοξικότητας για τη μητέρα. Σε υψηλές δόσεις παρατηρήθηκαν επιμήκυνση του χρόνου κύησης και δυσκολίες κατά τον τοκετό.

Δεν εντοπίστηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα κατά τις μη κλινικές μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας που διεξήχθησαν με τη φαινοφιβράτη. Ωστόσο, σε μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων με φαινοφιβρικό οξύ σε νεαρούς σκύλους, παρατηρήθηκαν αναστρέψιμη υποσπερμία και ορχική κενотоπίωση ή ανωριμότητα των ωοθηκών.

Σιμβαστατίνη

Με βάση τις συμβατικές μελέτες σε ζώα πάνω στη φαρμακοδυναμική, την τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων, τη γονοτοξικότητα και την καρκινογόνο δράση, δεν υπάρχουν άλλοι κίνδυνοι για τον ασθενή εξαιτίας του φαρμακολογικού μηχανισμού πέραν των αναμενόμενων. Στις μέγιστες ανεκτές δόσεις και στον επίμυ και στο κουνέλι, η σιμβαστατίνη δεν προκάλεσε εμβρυϊκές δυσπλασίες και δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα, την αναπαραγωγική λειτουργία ή τη νεογνική ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Βουτυλοϋδροξυανισόλη (E320)

Λακτόζη μονοϋδρική

Νάτριο λαουρυλοθειικό

Άμυλο, προζελατινοποιημένο (αραβοσίτου)

Νάτριο δοκουσικό

Σακχαρόζη

Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E330)

Υπρομελλόζη (E464)

Κροσποβιδόνη (E1202)

Μαγνησίου στεατικός εστέρας (E572)

Επικαλυμμένη με πυριτίου οξείδιο κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (αποτελούμενη από μικροκρυσταλλική κυτταρίνη και πυριτίου οξείδιο, κολλοειδές άνυδρο)

Ασκορβικό οξύ (E300)

Λεπτό υμένιο:

Πολυ (βινυλαλκοόλη), μερικώς υδρολυμένη (E1203)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Τάλκης (E553b)

Λεκιθίνη (προερχόμενη από σόγια (E322))

Ξανθάνης κόμμι (E415)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Σιδήρου οξειδίο κίτρινο (E172)
Χρωστική sunset yellow FCF (E110)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου
Μεγέθη συσκευασίας: 10, 30 και 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ireland

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/866/001-002
EU/1/13/866/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Αυγούστου 2013
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Μαΐου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cholib 145 mg/40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 145 mg φαινοφιβράτης και 40 mg σιμβαστατίνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 194,7 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική), 145 mg σακχαρόζης και 0,8 mg λεκιθίνης (προερχόμενης από σόγια (E322)).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Ωοειδές, αμφίκυρτο, κεραμόχροο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με λοξότμητες άκρες και με το έκτυπο 145/40 στη μία πλευρά. Οι διαστάσεις διαμέτρου είναι περίπου 19,3 x 9,3 mm και το βάρος του δισκίου είναι περίπου 840 mg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Cholib ενδείκνυται ως επικουρική θεραπεία στη διαίτα και στην άσκηση σε ενήλικους ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με μικτή δυσλιπιδαιμία, με στόχο τη μείωση των τριγλυκεριδίων και την αύξηση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης, εφόσον τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης ελέγχονται επαρκώς με την αντίστοιχη δόση μονοθεραπείας με σιμβαστατίνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα δευτερογενή αίτια υπερλιπιδαιμίας, όπως ο μη ελεγχόμενος σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, ο υποθυρεοειδισμός, το νεφρωσικό σύνδρομο, η δυσπρωτεϊναιμία, η αποφρακτική ηπατοπάθεια, η φαρμακευτική αγωγή (όπως τα από στόματος οιστρογόνα) και ο αλκοολισμός θα πρέπει να αντιμετωπίζονται επαρκώς προτού εξεταστεί το ενδεχόμενο θεραπείας με Cholib, ενώ οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινούν τυπική διαίτα για τη μείωση της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, η οποία θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της αγωγής.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο ανά ημέρα. Θα πρέπει να αποφεύγεται ο χυμός γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ανταπόκριση στη θεραπεία θα πρέπει να παρακολουθείται με προσδιορισμό των τιμών των λιπιδίων στον ορό (ολική χοληστερόλη (TC), LDL-χοληστερόλη, τριγλυκερίδια (TG)).

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Συνιστάται η συνήθης δόση, εκτός των περιπτώσεων μειωμένης νεφρικής λειτουργίας με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης < 60 mL/min/1,73 m², στις οποίες αντενδείκνυται το Cholib (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Το Cholib αντενδείκνυται στους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, στους οποίους ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (βλ. παράγραφο 4.3).

Το Cholib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια, στους οποίους ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι 60 έως $89 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Το Cholib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και συνεπώς αντενδείκνυται σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Cholib αντενδείκνυται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών (βλ. παράγραφο 4.3).

Ταυτόχρονη θεραπεία

Στους ασθενείς που λαμβάνουν προϊόντα που περιέχουν ελμπασβίρη ή γκραζοπρεβίρη ταυτόχρονα με το Cholib, η δόση της σιμβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg/ημέρα. (Βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5)

Τρόπος χορήγησης

Κάθε δισκίο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο, με ένα ποτήρι νερό. Τα δισκία δεν πρέπει να συνθλίβονται ή να μασώνται. Μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες, τα φιστικά, τη σόγια ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 (βλ. επίσης την παράγραφο 4.4)
- Γνωστή φωτοαλλεργία ή φωτοτοξική αντίδραση κατά τη θεραπεία με φιβράτες ή κετοπροφαίνη
- Ενεργή ηπατοπάθεια ή ανεξήγητες εμμένουσες αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού
- Γνωστή νόσος της χοληδόχου κύστης
- Χρόνια ή οξεία παγκρεατίτιδα, εκτός της οξείας παγκρεατίτιδας λόγω σοβαρής υπερτριγλυκεριδαϊμίας
- Νεφρική ανεπάρκεια μέτριου έως σοβαρού βαθμού (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$)
- Συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (παράγοντες που αυξάνουν την AUC περίπου 5 φορές ή περισσότερο) (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοκοναζόλη, αναστολείς της πρωτεάσης του HIV (π.χ. νελφίναβιρη), μποσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, νεφασζοδόνη και φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κομπισιστάτη) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
- Συγχορήγηση γεμφιβροζιλής, κυκλοσπορίνης ή δαναζόλης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
- Συγχορήγηση γκλεκαπρεβίρης, πιμπρεντασβίρης, ελμπασβίρης ή γκραζοπρεβίρης (βλ. παράγραφο 4.5)
- Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικία μικρότερη των 18 ετών)
- Εγκυμοσύνη και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6)
- Ατομικό ιστορικό μυοπάθειας και/ή ραβδομύωσης με στατίνες και/ή φιβράτες ή επιβεβαιωμένη αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης πάνω από το 5πλάσιο του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN) υπό πρότερη αγωγή με στατίνες (βλ. παράγραφο 4.4).
- Συγχορήγηση αμιοδαρόνης, βεραπαμίλης, αμλοδιπίνης ή διλτιαζέμης (βλ. παράγραφο 4.5)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μύες

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις τοξικότητας στους σκελετικούς μύες, συμπεριλαμβανομένων σπάνιων περιπτώσεων ραβδομύωσης με ή χωρίς νεφρική ανεπάρκεια, κατά τη χορήγηση ουσιών που

μειώνουν τα λιπίδια, όπως οι φιβράτες και οι στατίνες. Είναι γνωστό ότι ο κίνδυνος μυοπάθειας με τις στατίνες και τις φιβράτες σχετίζεται με τη δόση κάθε συστατικού και με το είδος της φιβράτης.

Μειωμένη λειτουργία πρωτεϊνών-μεταφορέων

Η μειωμένη λειτουργία των ηπατικών πρωτεϊνών-μεταφορέων OATP μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση στη σιμβαστατίνη και να αυξήσει τον κίνδυνο μυοπάθειας και ραβδομύλωσης. Μειωμένη λειτουργία μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα της αναστολής από αλληλεπιδρώντα φάρμακα (π.χ. κυκλοσπορίνη) ή σε ασθενείς που είναι φορείς του γονότυπου SLCO1B1 c.521T>C.

Οι ασθενείς που φέρουν κωδικοποίηση από αλληλόμορφο του γονιδίου SLCO1B1 (c.521T>C) για λιγότερο ενεργή πρωτεΐνη OATP1B1 έχουν αυξημένο κίνδυνο συστηματικής έκθεσης στη σιμβαστατίνη και αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Ο κίνδυνος μυοπάθειας σχετιζόμενης με υψηλές δόσεις σιμβαστατίνης (80 mg) είναι κατά κανόνα περίπου 1%, χωρίς γενετικό έλεγχο. Βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης SEARCH, οι ομοζυγώτες φορείς του αλληλόμορφου C γονιδίου (γνωστοί και ως CC) που έλαβαν 80 mg έχουν 15% κίνδυνο μυοπάθειας εντός ενός έτους, ενώ ο κίνδυνος για τους ετεροζυγώτες φορείς του αλληλόμορφου C (CT) είναι 1,5%. Ο αντίστοιχος κίνδυνος είναι 0,3% σε ασθενείς που φέρουν τον συνηθέστερο γονότυπο (TT) (βλ. παράγραφο 5.2).

Ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια (IMNM)

Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας (IMNM), μιας αυτοάνοσης μυοπάθειας που σχετίζεται με τη χρήση στατινών. Η IMNM χαρακτηρίζεται από τα εξής: αδυναμία των εγγύς μυών και αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατινίνης στον ορό, τα οποία διατηρούνται ακόμα και μετά τη διακοπή της αγωγής με στατίνες, θετικό αντίσωμα κατά της HMG-CoA αναγωγάσης, βιοψία μυών που δείχνει νεκρωτική μυοπάθεια και βελτίωση με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Ενδεχομένως να απαιτούνται πρόσθετες νευρομυϊκές και ορολογικές εξετάσεις. Ενδεχομένως να χρειαστεί θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Εξετάστε προσεκτικά τον κίνδυνο IMNM πριν από την έναρξη άλλης στατίνης. Σε περίπτωση έναρξης αγωγής με άλλη στατίνη, παρακολουθείτε για σημεία και συμπτώματα IMNM.

Μέτρα για τη μείωση του κινδύνου μυοπάθειας προκαλούμενης από αλληλεπίδραση φαρμακευτικών προϊόντων

Ο κίνδυνος μυοτοξικότητας ενδέχεται να αυξηθεί εάν το Cholib χορηγηθεί μαζί με άλλη φιβράτη, με στατίνη, με νιασίνη, με φουσιδικό οξύ ή παράλληλα με ορισμένες άλλες ουσίες (για τις συγκεκριμένες αλληλεπιδράσεις, βλ. παράγραφο 4.5). Οι ιατροί που εξετάζουν το ενδεχόμενο συνδυασμένης θεραπείας με Cholib και νιασίνη (νικοτινικό οξύ), ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν νιασίνη σε δόσεις που τροποποιούν τα επίπεδα των λιπιδίων (≥ 1 g/ημέρα), θα πρέπει να σταθμίσουν προσεκτικά τα πιθανά οφέλη και τους κινδύνους και θα πρέπει να παρακολουθούν προσεκτικά τους ασθενείς για τυχόν σημεία και συμπτώματα μυϊκού πόνου, ευαισθησίας ή αδυναμίας, ιδίως κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας ή μετά από αύξηση της δοσολογίας ενός από τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομύλωσης αυξάνεται σημαντικά από την παράλληλη χρήση σιμβαστατίνης και ισχυρών αναστολέων του CYP 3A4 (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Η σιμβαστατίνη είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής BCRP (Πρωτεΐνη Αντίστασης Καρκίνου του Μαστού). Η ταυτόχρονη χορήγηση προϊόντων που είναι αναστολείς της BCRP (π.χ. ελμπασβίρη και γκραζοπρεβίρη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις σιμβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Κατά συνέπεια, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μια προσαρμογή της δόσης της σιμβαστατίνης ανάλογα με τη συνταγογραφηθείσα δόση. Η συγχορήγηση ελμπασβίρης και γκραζοπρεβίρης με σιμβαστατίνη δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο, η δόση της σιμβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή με προϊόντα που περιέχουν ελμπασβίρη ή γκραζοπρεβίρη (βλ. παράγραφο 4.5).

Ο κίνδυνος μυοπάθειας αυξάνεται από τα υψηλά επίπεδα ανασταλτικής δράσης επί της HMG-CoA αναγωγάσης στο πλάσμα (δηλ. αυξημένα επίπεδα σιμβαστατίνης και οξέος της σιμβαστατίνης στο

πλάσμα), που μπορεί να οφείλονται, εν μέρει, σε αλληλεπιδρώντα φάρμακα που επηρεάζουν τον μεταβολισμό της σιμβαστατίνης ή/και τα μονοπάτια μεταφορέων (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Cholib δεν πρέπει να συγχωρηγείται με φουσιδικό οξύ. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ραβδομύλωσης (από τις οποίες κάποιες κατέληξαν στο θάνατο) σε ασθενείς που λάμβαναν μια στατίνη σε συνδυασμό με φουσιδικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.5). Σε ασθενείς στους οποίους η χρήση φουσιδικού οξέος μέσω συστηματικής οδού θεωρείται απαραίτητη, η θεραπεία με στατίνη πρέπει να διακόπτεται για ολόκληρη την περίοδο θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες ώστε να ζητούν αμέσως ιατρική συμβουλή εάν εκδηλώσουν οποιαδήποτε συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, πόνου ή ευαισθησίας.

Η θεραπεία με στατίνη μπορεί να επαναληφθεί επτά ημέρες μετά την τελευταία δόση του φουσιδικού οξέος. Σε εξαιρετικές περιστάσεις όπου απαιτείται παρατεταμένη χορήγηση φουσιδικού οξέος μέσω συστηματικής οδού, π.χ. για την αντιμετώπιση σοβαρών λοιμώξεων, η αναγκαιότητα της συγχωρήγησης του Cholib με φουσιδικό οξύ θα πρέπει να εξετάζεται κατά περίπτωση και μόνον υπό στενή ιατρική επίβλεψη.

Μετρήσεις επιπέδων κρεατινοκινάσης

Δεν πρέπει να γίνονται μετρήσεις κρεατινοκινάσης μετά από έντονη άσκηση ή κατά την παρουσία κάποιας άλλης εύλογης αιτίας αύξησης των επιπέδων της κρεατινοκινάσης, καθώς αυτή δυσχεραίνει την ερμηνεία των τιμών. Εάν τα επίπεδα κρεατινοκινάσης βρεθούν σημαντικά αυξημένα κατά την προ-θεραπείας αξιολόγηση (> 5 x ULN), θα πρέπει να μετρηθούν ξανά εντός 5 έως 7 ημερών για επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων.

Πριν από την αγωγή

Όλοι οι ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία ή στους οποίους αυξάνεται η δόση της σιμβαστατίνης θα πρέπει να ενημερώνονται ότι υπάρχει κίνδυνος μυοπάθειας και ότι θα πρέπει να αναφέρουν αμέσως κάθε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία.

Απαιτείται προσοχή σε περιπτώσεις ασθενών με προδιαθεσικούς παράγοντες για ραβδομύλωση. Προκειμένου να προσδιοριστεί μια προ-θεραπείας τιμή αναφοράς, θα πρέπει να μετρηθεί το επίπεδο της κρεατινοκινάσης πριν την έναρξη της αγωγής στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Ηλικιωμένοι ≥ 65 ετών
- Γυναίκες
- Νεφρική δυσλειτουργία
- Μη ελεγχόμενος υποθυρεοειδισμός
- Υπολευκωματιναμία
- Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- Προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας κατά τη θεραπεία με κάποια στατίνη ή φιβράτη
- Κατάχρηση οινόπνευματος

Σε τέτοιες περιπτώσεις θα πρέπει να αξιολογείται ο κίνδυνος από τη θεραπεία σε σχέση με το πιθανό όφελος και συνιστάται η κλινική παρακολούθηση του ασθενούς.

Προκειμένου να προσδιοριστεί μια προ-θεραπευτική τιμή αναφοράς, θα πρέπει να μετρηθεί το επίπεδο της κρεατινοκινάσης και συνιστάται η κλινική παρακολούθηση.

Εάν ο ασθενής έχει εκδηλώσει παλαιότερα κάποια μυϊκή διαταραχή κατά τη θεραπεία με μια φιβράτη ή στατίνη, τότε η αγωγή με άλλο μέλος της ίδιας φαρμακευτικής κατηγορίας θα πρέπει να ξεκινά με προσοχή. Εάν τα επίπεδα κρεατινοκινάσης βρεθούν σημαντικά αυξημένα κατά την προ-θεραπευτική αξιολόγηση (> 5 x ULN), δεν θα πρέπει να ξεκινήσει η αγωγή.

Εάν υπάρχει υποψία για μυοπάθεια οιασδήποτε αιτιολογίας, η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται.

Η θεραπεία με Cholib θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά λίγες ημέρες πριν από προγραμματισμένες μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, καθώς και όποτε συμβαίνει μείζον παθολογικό ή χειρουργικό περιστατικό.

Ηπατικές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί αυξήσεις στα επίπεδα των τρανσαμινασών σε μερικούς ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή σιμβαστατίνης ή φαινοφιβράτης. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι αυξήσεις αυτές ήταν παροδικές, ήσσονος σημασίας και ασυμπτωματικές και δεν χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας.

Τα επίπεδα των τρανσαμινασών πρέπει να εξετάζονται πριν ξεκινήσει η θεραπεία, ανά 3 μήνες κατά τους πρώτους 12 μήνες θεραπείας και ανά τακτά διαστήματα στη συνέχεια. Απαιτείται προσοχή στις περιπτώσεις ασθενών που παρουσιάζουν αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών, και η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν τα επίπεδα της αμινοτρανσφεράσης του ασπαρτικού οξέος (AST), που είναι γνωστή και ως τρανσαμινάση γλουταμικού-οξαλοξικού οξέος του ορού (SGOT), και της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), που είναι γνωστή και ως τρανσαμινάση γλουταμικού-πυροσταφυλικού οξέος του ορού (SGPT), υπερβούν το τριπλάσιο του ανώτατου ορίου του φυσιολογικού εύρους τιμών.

Όταν εμφανιστούν συμπτώματα ενδεικτικά ηπατίτιδας (π.χ. ίκτερος, κνησμός) και η διάγνωση αυτή επιβεβαιωθεί με εργαστηριακές αναλύσεις, η θεραπεία με Cholib θα πρέπει να διακοπεί.

Το Cholib πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες οινοπνεύματος.

Παγκρεατίτιδα

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παγκρεατίτιδας σε ασθενείς που λάμβαναν φαινοφιβράτη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8). Αυτή η εκδήλωση ίσως εκφράζει ανεπάρκεια αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με σοβαρή υπερτριγλυκεριδαμία, επαγόμενη αύξηση των παγκρεατικών ενζύμων ή κάποιο δευτερογενές φαινόμενο που επιτελείται μέσω του σχηματισμού λίθων ή ιζήματος στα χοληφόρα αγγεία με απόφραξη του κοινού χοληδόχου πόρου.

Νεφρική λειτουργία

Το Cholib αντενδείκνυται σε περιπτώσεις μέτριας έως σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Το Cholib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια στους οποίους ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι 60 έως 89 mL/min/1,73 m² (βλ. παράγραφο 4.2).

Έχει αναφερθεί αναστρέψιμη αύξηση της κρεατινίνης του ορού σε ασθενείς που λάμβαναν φαινοφιβράτη ως μονοθεραπεία ή σε συγχορήγηση με στατίνες. Οι αυξήσεις στην κρεατινίνη του ορού ήταν κατά κανόνα σταθερές με την πάροδο του χρόνου, χωρίς να παρατηρείται συνεχιζόμενη αύξηση της κρεατινίνης του ορού κατά τη μακροχρόνια θεραπεία, και τάση επαναφοράς στις προ θεραπείας τιμές μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Σε κλινικές δοκιμές, το 10% των ασθενών σημείωσε αύξηση της κρεατινίνης κατά περισσότερο από 30 μmol/L ως προς την προ θεραπείας τιμή μετά από συγχορήγηση φαινοφιβράτης και σιμβαστατίνης, έναντι του 4,4% των ασθενών υπό μονοθεραπεία με στατίνη. Το 0,3% των ασθενών που ελάμβαναν συνδυασμό φαρμάκων παρουσίασε κλινικώς σημαντική αύξηση της κρεατινίνης, σε τιμές > 200 μmol/L

Η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται όταν το επίπεδο της κρεατινίνης υπερβαίνει κατά 50% το ανώτατο φυσιολογικό όριο. Συνιστάται η μέτρηση της κρεατινίνης κατά τους 3 πρώτους μήνες μετά την έναρξη της αγωγής και ανά τακτά διαστήματα στη συνέχεια.

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας κατά τη θεραπεία με ορισμένες στατίνες και με φαινοφιβράτη, ιδίως κατά τη μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Τα προέχοντα χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και επιδείνωση της γενικής υγείας (κόπωση, απώλεια βάρους και πυρετός). Εάν υπάρχουν υποψίες για εκδήλωση διάμεσης πνευμονοπάθειας, η θεραπεία με Cholib θα πρέπει να διακοπεί.

Σακχαρώδης διαβήτης

Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι οι στατίνες, ως φαρμακευτική κατηγορία, αυξάνουν τη γλυκόζη του αίματος και, σε ορισμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου για εκδήλωση διαβήτη, ενδέχεται να οδηγήσουν σε επίπεδο υπεργλυκαιμίας στο οποίο θα χρειασθεί να εφαρμοστούν τα κατάλληλα μέτρα αντιμετώπισης του διαβήτη. Αυτός ο κίνδυνος όμως υπερκεράται από τη μείωση του αγγειακού κινδύνου από τις στατίνες, και συνεπώς δεν θα πρέπει να αποτελεί αιτία διακοπής της αγωγής με στατίνες. Οι ασθενείς σε κίνδυνο (γλυκόζη νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, υπέρταση) θα πρέπει να παρακολουθούνται με κλινικές και βιοχημικές εξετάσεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Επεισόδια φλεβικής θρομβοεμβολής

Στη μελέτη FIELD αναφέρθηκε στατιστικώς σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της πνευμονικής εμβολής (0,7% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου έναντι 1,1% στην ομάδα της φαινοφιβράτης, p=0,022) και στατιστικώς μη σημαντική αύξηση στην εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση [εικονικό φάρμακο 1,0% (48/4900 ασθενείς)] έναντι φαινοφιβράτης 1,4% (67/4895), p=0,074. Ο αυξημένος κίνδυνος επεισοδίων φλεβικής θρόμβωσης ίσως συνδέεται με τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, έναν παράγοντα κινδύνου για θρόμβωση, και με άλλους απροσδιόριστους παράγοντες. Η κλινική σπουδαιότητα του γεγονότος αυτού δεν είναι σαφής. Χρειάζεται συνεπώς προσοχή στους ασθενείς με ιστορικό πνευμονικής εμβολής.

Μυασθένεια gravis

Σε λίγες περιπτώσεις έχει αναφερθεί ότι οι στατίνες προκαλούν εκ νέου (de novo) ή επιδεινώνουν προϋπάρχουσα μυασθένεια gravis ή οφθαλμική μυασθένεια (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση επιδείνωσης των συμπτωμάτων, η χορήγηση του Cholib πρέπει να διακόπτεται. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υποτροπής κατά την (επανα-)χορήγηση της ίδιας ή διαφορετικής στατίνης.

Έκδοχα

Επειδή αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη, οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Επειδή αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σακχαρόζη, οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γλυκόζη, κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σουκράσης -ισομαλτάσης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με το Cholib.

Αλληλεπιδράσεις που αφορούν στις μονοθεραπείες

Αναστολείς του CYP 3A4

Η σιμβαστατίνη είναι υπόστρωμα του κυτοχρώματος P450 3A4.

Πολλαπλοί μηχανισμοί μπορεί να συμβάλουν σε πιθανές αλληλεπιδράσεις με αναστολείς της HMG Co-A αναγωγάσης. Τα φάρμακα ή τα φυτικά σκευάσματα που αναστέλλουν ορισμένα ένζυμα (π.χ. CYP3A4) ή/και μονοπάτια μεταφορέων (π.χ. OATP1B) μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις

σιμβαστατίνης και οξέος της σιμβαστατίνης στο πλάσμα και μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας/ραβδομύωσης.

Οι ισχυροί αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 αυξάνουν τον κίνδυνο μυοπάθειας και ραβδομύωσης αυξάνοντας τη συγκέντρωση της ανασταλτικής δραστηριότητας της HMG-CoA αναγωγάσης στο πλάσμα κατά τη θεραπεία με σιμβαστατίνη. Τέτοιοι αναστολείς συμπεριλαμβάνουν την ιτρακοναζόλη, την κετοκοναζόλη, την ποσακοναζόλη, την ερυθρομυκίνη, την κλαριθρομυκίνη, την τελιθρομυκίνη, τους αναστολείς της πρωτεάσης του HIV (π.χ. νελφίναβιρη), την κομπισιστάτη και την νεφαζοδόνη.

Η συγχορήγηση με την ιτρακοναζόλη, την κετοκοναζόλη, την ποσακοναζόλη, τους αναστολείς της πρωτεάσης του HIV (π.χ. νελφίναβιρη), την κομπισιστάτη, την ερυθρομυκίνη, την κλαριθρομυκίνη, την τελιθρομυκίνη και τη νεφαζοδόνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν η αγωγή με ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη ή τελιθρομυκίνη είναι αναπόφευκτη, η θεραπεία με το Cholib πρέπει να διακόπτεται για ολόκληρη τη διάρκεια της αγωγής. Απαιτείται προσοχή κατά τον συνδυασμό του Cholib με ορισμένους άλλους, λιγότερο ισχυρούς, αναστολείς του CYP 3A4: τη φλουκοναζόλη, τη βεραπαμίλη ή τη διλτιαζέμη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις πιθανές αλληλεπιδράσεις όλων των συγχωρηγούμενων φαρμάκων με τη σιμβαστατίνη ή/και το ενδεχόμενο μεταβολών σε ένζυμα ή μεταφορείς, καθώς και τις πιθανές προσαρμογές στη δόση και τα θεραπευτικά σχήματα, ανατρέξτε στις αντίστοιχες πληροφορίες συνταγογράφησης.

Δαναζόλη

Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομύωσης αυξάνεται από την συγχορήγηση δαναζόλης με σιμβαστατίνη. Η δόση της σιμβαστατίνης στους ασθενείς που λαμβάνουν δαναζόλη δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg ημερησίως. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση του Cholib με τη δαναζόλη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Κυκλοσπορίνη

Ο κίνδυνος μυοπάθειας/ραβδομύωσης αυξάνεται από την συγχορήγηση κυκλοσπορίνης με σιμβαστατίνη. Παρά το γεγονός ότι, ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός, έχει διαπιστωθεί ότι η κυκλοσπορίνη αυξάνει την έκθεση του πλάσματος στο οξύ σιμβαστατίνης (AUC), πιθανότατα εν μέρει μέσω αναστολής του CYP 3A4 και του μεταφορέα OATP-1B1. Επειδή η δόση της σιμβαστατίνης στους ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg ημερησίως, η συγχορήγηση του Cholib με κυκλοσπορίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Αμιοδαρόνη, αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη και βεραπαμίλη

Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομύωσης αυξάνεται από την παράλληλη χρήση αμιοδαρόνης, αμλοδιπίνης, διλτιαζέμης ή βεραπαμίλης με 40 mg σιμβαστατίνης ημερησίως.

Σε μια κλινική δοκιμή αναφέρθηκε μυοπάθεια στο 6% των ασθενών που ελάμβαναν 80 mg σιμβαστατίνης και αμιοδαρόνη, έναντι 0,4% στους ασθενείς που ελάμβαναν 80 mg σιμβαστατίνης μόνο.

Η συγχορήγηση αμλοδιπίνης και σιμβαστατίνης προκάλεσε αύξηση της έκθεσης στο οξύ σιμβαστατίνης κατά 1,6 φορές.

Η συγχορήγηση διλτιαζέμης και σιμβαστατίνης προκάλεσε αύξηση της έκθεσης στο οξύ σιμβαστατίνης κατά 2,7 φορές, πιθανότατα λόγω αναστολής του CYP 3A4.

Η συγχορήγηση βεραπαμίλης και σιμβαστατίνης οδήγησε σε αύξηση της έκθεσης του πλάσματος στο οξύ σιμβαστατίνης κατά 2,3 φορές, πιθανότατα εν μέρει λόγω αναστολής του CYP 3A4.

Συνεπώς, η δόση του Cholib δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 145 mg/20 mg ημερησίως στους ασθενείς που λαμβάνουν αμιοδαρόνη, αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη ή βεραπαμίλη.

Αναστολείς της Πρωτεΐνης Αντίστασης Καρκίνου του Μαστού (BCRP)

Η συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι αναστολείς της BCRP, συμπεριλαμβανομένων προϊόντων που περιέχουν ελμπασβίρη ή γκραζοπρεβίρη, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις σιμβαστατίνης στο πλάσμα και σε αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Άλλες στατίνες και φιβράτες

Η γεμφιβροζίλη αυξάνει την AUC του οξέος σιμβαστατίνης κατά 1,9 φορές, πιθανώς λόγω αναστολής της οδού της γλυκουρονιδίωσης. Ο κίνδυνος μυοπάθειας και ραβδομύωσης αυξάνεται σημαντικά από την παράλληλη χρήση γεμφιβροζίλης με σιμβαστατίνη. Ο κίνδυνος ραβδομύωσης είναι επίσης αυξημένος στους ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλα και άλλες φιβράτες ή στατίνες. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση του Cholib με τη γεμφιβροζίλη, με άλλες φιβράτες ή με στατίνες αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Νιασίνη (νικοτινικό οξύ)

Περιστατικά μυοπάθειας/ραβδομύωσης έχουν συσχετισθεί με παράλληλη χορήγηση στατινών και νιασίνης (νικοτινικού οξέος) σε δόσεις που τροποποιούν τα επίπεδα των λιπιδίων (≥ 1 g/ημέρα), ενώ είναι γνωστό ότι η νιασίνη και οι στατίνες μπορούν να προκαλέσουν μυοπάθεια και όταν χορηγούνται μόνες.

Οι ιατροί που εξετάζουν το ενδεχόμενο συγχορήγησης Cholib με νιασίνη (νικοτινικό οξύ) ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν νιασίνη σε δόσεις που τροποποιούν τα επίπεδα των λιπιδίων (≥ 1 g/ημέρα) θα πρέπει να σταθμίσουν προσεκτικά τα πιθανά οφέλη και τους κινδύνους και θα πρέπει να παρακολουθούν προσεκτικά τους ασθενείς για τυχόν σημεία και συμπτώματα μυϊκού πόνου, ευαισθησίας ή αδυναμίας, ιδίως κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας και μετά από αύξηση της δοσολογίας ενός από τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Φουσιδικό οξύ

Ο κίνδυνος μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης, ενδέχεται να αυξηθεί κατά την συγχορήγηση φουσιδικού οξέος μέσω συστηματικής οδού με στατίνες. Η συγχορήγηση του συνδυασμού αυτού μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συγκέντρωση και των δύο ουσιών στο πλάσμα. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής (είτε είναι φαρμακοδυναμική είτε φαρμακοκινητική ή και τα δύο) είναι ακόμα άγνωστος. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ραβδομύωσης (από τις οποίες κάποιες κατέληξαν) σε ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό αυτόν.

Εάν η θεραπεία με φουσιδικό οξύ είναι απαραίτητη, η αγωγή με Cholib πρέπει να διακόπτεται για ολόκληρη την περίοδο αγωγής με φουσιδικό οξύ. (Βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Χυμός γκρέιπφρουτ

Ο χυμός γκρέιπφρουτ αναστέλλει το CYP 3A4. Η παράλληλη κατανάλωση μεγάλης ποσότητας (πάνω από 1 λίτρο καθημερινά) χυμού γκρέιπφρουτ και σιμβαστατίνης οδήγησε σε αύξηση της έκθεσης του πλάσματος στο οξύ σιμβαστατίνης κατά 7 φορές. Η πρόσληψη 240 mL χυμού γκρέιπφρουτ κάθε πρωί με λήψη σιμβαστατίνης το βράδυ οδήγησε επίσης σε αύξηση της έκθεσης του πλάσματος στο οξύ σιμβαστατίνης κατά 1,9 φορές. Συνεπώς, θα πρέπει να αποφεύγεται η πρόσληψη χυμού γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της αγωγής με Cholib.

Κολχικίνη

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοπάθειας και ραβδομύωσης κατά την συγχορήγηση κολχικίνης και σιμβαστατίνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Ως εκ τούτου, συνιστάται η στενή κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών που λαμβάνουν κολχικίνη και Cholib.

Ανταγωνιστές βιταμίνης K

Η φαινοφιβράτη και η σιμβαστατίνη ενισχύουν τη δράση των ανταγωνιστών της βιταμίνης K και ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Κατά την έναρξη της θεραπείας, συνιστάται η

μείωση της δόσης τέτοιων από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών περί το ένα τρίτο περίπου, με σταδιακή ρύθμιση της δόσης, εάν χρειάζεται, βάσει παρακολούθησης του INR (International Normalization Ratio). Το INR θα πρέπει να προσδιορίζεται πριν την έναρξη της θεραπείας με Cholib και σε συχνά διαστήματα κατά την πρώτη φάση της θεραπείας, ώστε να διασφαλιστεί ότι δεν μεταβάλλεται σημαντικά. Αφού τεκμηριωθεί η σταθερότητα του INR, η παρακολούθηση μπορεί να συνεχιστεί στα διαστήματα που συνιστώνται συνήθως για τους ασθενείς που λαμβάνουν τέτοια από του στόματος αντιπηκτικά. Εάν τροποποιηθεί η δοσολογία του Cholib ή διακοπεί η θεραπεία με Cholib, θα πρέπει να επαναληφθεί η ίδια διαδικασία. Η θεραπεία με Cholib δεν έχει συσχετιστεί με αιμορραγία σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά.

Γλιταζόνες

Έχουν αναφερθεί ορισμένες περιπτώσεις αναστρέψιμης παράδοξης μείωσης της HDL-χοληστερόλης κατά την συγχορήγηση φαινοφιβράτης με γλιταζόνες. Ως εκ τούτου, συνιστάται η παρακολούθηση της HDL-χοληστερόλης εάν το Cholib συγχορηγείται με κάποια γλιταζόνη, και η διακοπή κάποιας από τις δύο αγωγές εάν η HDL-χοληστερόλη μειωθεί υπερβολικά.

Ριφαμπικίνη

Επειδή η ριφαμπικίνη είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP 3A4 που επηρεάζει τον μεταβολισμό της σιμβαστατίνης, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μακροχρόνια θεραπεία με ριφαμπικίνη (π.χ. για την αντιμετώπιση της φυματίωσης) ενδέχεται να παρουσιάσουν μείωση της αποτελεσματικότητας της σιμβαστατίνης. Σε υγιείς εθελοντές, η έκθεση του πλάσματος σε οξύ σιμβαστατίνης μειώθηκε κατά 93% μετά από συγχορήγηση ριφαμπικίνης.

Επιδράσεις στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η φαινοφιβράτη και η σιμβαστατίνη δεν είναι ούτε αναστολείς ούτε επαγωγείς του CYP 3A4. Κατά συνέπεια, το Cholib δεν αναμένεται να επηρεάσει τη συγκέντρωση πλάσματος των ουσιών που μεταβολίζονται μέσω του CYP 3A4.

Η φαινοφιβράτη και η σιμβαστατίνη δεν είναι αναστολείς του CYP 2D6, του CYP 2E1 ή του CYP 1A2. Η φαινοφιβράτη είναι ασθενής έως μέτριος αναστολέας του CYP 2C9 και ασθενής αναστολέας του CYP 2C19 και του CYP 2A6.

Οι ασθενείς στους οποίους το Cholib συγχορηγείται με φάρμακα στενού θεραπευτικού δείκτη που μεταβολίζονται από το CYP 2C19, το CYP 2A6 ή ιδίως το CYP 2C9 θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και, εάν χρειάζεται, συνιστάται η προσαρμογή της δόσης των φαρμάκων αυτών.

Αλληλεπίδραση μεταξύ σιμβαστατίνης και φαινοφιβράτης

Οι επιδράσεις της επαναλαμβανόμενης χορήγησης φαινοφιβράτης πάνω στη φαρμακοκινητική μίας ή πολλαπλών δόσεων σιμβαστατίνης μελετήθηκαν σε δύο μικρές μελέτες (n=12) και κατόπιν σε μια μεγαλύτερη μελέτη (n= 85) σε υγιή άτομα.

Στη μία μελέτη, το AUC του οξέος σιμβαστατίνης (SVA), σημαντικού δραστικού μεταβολίτη της σιμβαστατίνης, μειώθηκε κατά 42% (διάστημα εμπιστοσύνης 90%: 24%-56%) όταν μια μονή δόση 40 mg σιμβαστατίνης συνδυάστηκε με επανειλημμένη χορήγηση 160 mg φαινοφιβράτης. Στην άλλη μελέτη [Bergman et al, 2004], η επανειλημμένη συγχορήγηση 80 mg σιμβαστατίνης και 160 mg φαινοφιβράτης οδήγησε σε μείωση του AUC του SVA κατά 36% (διάστημα εμπιστοσύνης 90%: 30%-42%). Στη μεγαλύτερη μελέτη, παρατηρήθηκε μείωση του AUC του SVA κατά 21% (διάστημα εμπιστοσύνης 90%: 14%-27%) μετά από επανειλημμένη συγχορήγηση 40 mg σιμβαστατίνης και 145 mg φαινοφιβράτης το βράδυ. Η μείωση αυτή δεν διέφερε σημαντικά από τη μείωση κατά 29% (διάστημα εμπιστοσύνης 90%: 22%-35%) στο AUC του SVA που παρατηρήθηκε όταν η συγχορήγηση έγινε με διαφορά 12 ωρών: 40 mg σιμβαστατίνης το βράδυ και 145 mg φαινοφιβράτης το πρωί.

Δεν διερευνήθηκε κατά πόσον η φαινοφιβράτη επιδρά σε άλλους δραστικούς μεταβολίτες της σιμβαστατίνης.

Ο ακριβής μηχανισμός της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστός. Στα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα η επίδραση στη μείωση της LDL-χοληστερόλης δεν θεωρήθηκε σημαντικά διαφορετική απ' ό,τι με τη

μονοθεραπεία σιμβαστατίνης όταν η LDL-χοληστερόλη είναι υπό έλεγχο κατά την έναρξη της αγωγής.

Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση των υψηλότερων εγκεκριμένων δόσεων των 40 ή 80 mg σιμβαστατίνης δεν επηρέασε τα επίπεδα του φαινοφιβρικού οξέος στο πλάσμα στην κατάσταση σταθερής ισορροπίας.

Στον πίνακα που ακολουθεί συνοψίζονται οι συστάσεις συνταγογράφησης για τις ουσίες που εμφανίζουν αλληλεπίδραση (βλ. επίσης παραγράφους 4.2 και 4.3).

Αλληλεπιδρώσες ουσίες	Συστάσεις συνταγογράφησης
Ισχυροί αναστολείς του CYP 3A4: Ιτρακοναζόλη Κετοκοναζόλη Φλουκοναζόλη Ποσακοναζόλη Ερυθρομυκίνη Κλαριθρομυκίνη Τελιθρομυκίνη Αναστολείς HIV πρωτεάσης (π.χ. νελφίναβιρη) Νεφαζοδόνη Κομπισιστάτη	Αντενδείκνυται με το Cholib
Δαναζόλη Κυκλοσπορίνη	Αντενδείκνυται με το Cholib
Γεμφιβροζίλη, Άλλες στατίνες και φιβράτες	Αντενδείκνυται με το Cholib
Αμιοδαρόνη Βεραπαμίλη Διλτιαζέμη Αμλοδιπίνη	Αντενδείκνυται με το Cholib 145 mg/40 mg
Ελμπασβίρη Γκραζοπρεβίρη	Αντενδείκνυται με το Cholib 145 mg/40 mg
Γκλεκαπρεβίρη Πιμπρεντασβίρη	Αντενδείκνυται με το Cholib
Νιασίνη (νικοτινικό οξύ) ≥ 1 g/ημέρα	Να αποφεύγεται η συγχορήγηση με το Cholib, εκτός εάν το κλινικό όφελος υπερβαίνει τον κίνδυνο Να παρακολουθούνται οι ασθενείς για τυχόν σημεία και συμπτώματα μυϊκού πόνου, ευαισθησίας ή αδυναμίας
Φουσιδικό οξύ	Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της αγωγής με Cholib
Χυμός γκρέιπφρουτ	Να αποφεύγεται όταν λαμβάνεται το Cholib
Ανταγωνιστές βιταμίνης K	Να προσαρμόζεται η δόση των από στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών με βάση την παρακολούθηση του INR
Γλιταζόνες	Να παρακολουθείται η HDL χοληστερόλη και να διακόπτεται κάποια από τις δύο θεραπείες (γλιταζόνη ή Cholib) εάν η HDL χοληστερόλη είναι πολύ χαμηλή

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Cholib

Επειδή η σιμβαστατίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παρακάτω), το Cholib αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Φαινοφιβράτη

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της φαινοφιβράτης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν εμβρυοτοξικές επιδράσεις σε δόσεις εντός του εύρους τοξικότητας για τη μητέρα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Ως εκ τούτου, η φαινοφιβράτη θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνον κατόπιν προσεκτικής αξιολόγησης της σχέσης οφέλους/κινδύνου.

Σιμβαστατίνη

Η σιμβαστατίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια στις εγκύους. Η θεραπεία εγκύου με σιμβαστατίνη μπορεί να ελαττώσει τα επίπεδα του μεβαλονικού οξέος, προδρόμου της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης, στο έμβρυο. Για τους λόγους αυτούς, η σιμβαστατίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε εγκύους και σε γυναίκες που επιδιώκουν την εγκυμοσύνη ή υποπτεύονται ότι εγκυμονούν. Η θεραπεία με σιμβαστατίνη πρέπει να αναστέλλεται για ολόκληρη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μέχρι να διαπιστωθεί ότι η γυναίκα δεν είναι έγκυος.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η φαινοφιβράτη, η σιμβαστατίνη και/ή οι μεταβολίτες τους απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ως εκ τούτου, το Cholib αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Έχουν παρατηρηθεί αναστρέψιμες επιδράσεις πάνω στη γονιμότητα των ζώων (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιμότητα από τη χρήση του Cholib.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η φαινοφιβράτη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της σιμβαστατίνης στην αγορά, περιστατικά ζάλης έχουν αναφερθεί σπανίως. Αυτή η ανεπιθύμητη αντίδραση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την οδήγηση οχημάτων ή τη χρήση μηχανημάτων από άτομα σε θεραπεία με Cholib.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις (ADR) κατά τη θεραπεία με Cholib είναι η αυξημένη κρεατινίνη αίματος, οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ο αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων, η γαστρεντερίτιδα και η αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Σε τέσσερις διπλά τυφλές κλινικές δοκιμές διάρκειας 24 εβδομάδων, 1.237 ασθενείς έλαβαν αγωγή με συγχορήγηση φαινοφιβράτης και σιμβαστατίνης. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση αυτών των τεσσάρων δοκιμών, το ποσοστό διακοπής της αγωγής λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων εμφανιζόμενων κατά τη θεραπεία ήταν 5,0% (51 από 1.012 συμμετέχοντες) μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με φαινοφιβράτη και σιμβαστατίνη 145 mg/20 mg ημερησίως και 1,8% (4 από 225 συμμετέχοντες) μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με φαινοφιβράτη και σιμβαστατίνη 145 mg/40 mg ημερησίως.

Οι εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς κατά την αγωγή με συγχορήγηση φαινοφιβράτης και σιμβαστατίνης παρατίθενται παρακάτω, κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στο Cholib συμφωνούν με τα γνωστά για τις δύο δραστικές ουσίες του: τη φαινοφιβράτη και τη σιμβαστατίνη.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών κατατάσσεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη συγχορήγηση φαινοφιβράτης και σιμβαστατίνης (Cholib)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, γαστρεντερίτιδα	συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων	συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Δερματίτιδα και έκζεμα	όχι συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)	πολύ συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αυξημένη κρεατινίνη αίματος: το 10% των ασθενών σημείωσε αύξηση της κρεατινίνης μεγαλύτερη από 30 $\mu\text{mol/L}$ ως προς την προθεραπευτική τιμή, κατά τη συγχορήγηση φαινοφιβράτης και σιμβαστατίνης, έναντι 4,4% με μονοθεραπεία στατίνης. Το 0,3% των ασθενών υπό συγχορήγηση σημείωσε κλινικώς σημαντικές αυξήσεις της κρεατινίνης, σε τιμές $> 200 \mu\text{mol/L}$.

Συμπληρωματικές πληροφορίες στις επιμέρους δραστικές ουσίες του συνδυασμού σταθερών δόσεων

Παρακάτω αναφέρονται πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν συσχετιστεί με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία περιέχουν σιμβαστατίνη ή φαινοφιβράτη και έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές ή μετά την κυκλοφορία των προϊόντων στην αγορά, οι οποίες ενδέχεται να εκδηλωθούν με το Cholib. Η κατάταξη της συχνότητας αυτών βασίζεται σε πληροφορίες από τις Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών Προϊόντος για τη σιμβαστατίνη και τη φαινοφιβράτη, όπως αυτές διατίθενται στην ΕΕ.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες (φαινοφιβράτη)	Ανεπιθύμητες ενέργειες (σιμβαστατίνη)	Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος		σπάνιες
		Αναιμία	σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία		σπάνιες
		Αναφυλαξία	πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Σακχαρώδης διαβήτης****	μη γνωστές
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία	πολύ σπάνιες
		Διαταραχή ύπνου συμπεριλαμβανομένων και εφιαλτών, κατάθλιψη	μη γνωστές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες (φαινοφιβράτη)	Ανεπιθύμητες ενέργειες (συμβαστατίνη)	Συχνότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία		όχι συχνές
		Παραισθησία, ζάλη, περιφερική νευροπάθεια	σπάνιες
		Επηρεασμένη μνήμη / Απώλεια μνήμης	σπάνιες
		Μυασθένεια gravis	μη γνωστή
Οφθαλμικές διαταραχές		Όραση θαμπή, έκπτωση της όρασης	σπάνιες
		Μυασθένεια των οφθαλμών	μη γνωστή
Αγγειακές διαταραχές	Θρομβοεμβολή (πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση)*		όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Διάμεση πνευμονοπάθεια	μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Γαστρεντερικά σημεία και συμπτώματα (κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος, διάρροια, μετεωρισμός)		συχνές
	Παγκρεατίτιδα*		όχι συχνές
		Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία	σπάνιες
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Τρανσαμινάσες αυξημένες		συχνές
	Χολολιθίαση		όχι συχνές
	Επιπλοκές της χολολιθίασης (π.χ. χολοκυστίτιδα, χολαγγειίτιδα, κολικός των χοληφόρων κ.λπ.)		μη γνωστές
		γ-Γλουταμυλοτρανσφεράση αυξημένη	σπάνιες
		Ηπατίτιδα/ίκτηρος, Ηπατική ανεπάρκεια	πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση κ.λπ.)		μη γνωστές
	Δερματική υπερευαισθησία (π.χ. εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση)		όχι συχνές
	Αλωπεκία		σπάνιες
	Αντιδράσεις από φωτοευαισθησία		σπάνιες
		Σύνδρομο υπερευαισθησίας***	σπάνιες
		Λειχηνοειδή φαρμακευτικά	πολύ σπάνιες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες (φαινοφιβράτη)	Ανεπιθύμητες ενέργειες (συμβαστατίνη)	Συχνότητα
		εξανθήματα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκές διαταραχές (π.χ. μυαλγία, μυοσίτιδα, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία)		όχι συχνές
	Ραβδομύδλυση με ή χωρίς νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4)		σπάνιες
		Μυοπάθεια** Ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4) Τενοντοπάθεια	σπάνιες μη γνωστές
		Ρήξη μύος	πολύ σπάνιες
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Σεξουαλική δυσλειτουργία		όχι συχνές
		Στυτική δυσλειτουργία	μη γνωστές
		Γυναικομαστία	πολύ σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Εξασθένιση	σπάνιες
Παρακλινικές εξετάσεις	Επίπεδο ομοκυστεΐνης αίματος αυξημένο (βλ. παράγραφο 4.4)*****		πολύ συχνές
	Ουρία αίματος αυξημένη		σπάνιες
		Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	σπάνιες
		Επίπεδο κρεατινοφωσφοκινάσης αίματος αυξημένο	σπάνιες
		Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη αυξημένη	μη γνωστές
	Γλυκόζη αίματος αυξημένη	μη γνωστές	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Παγκρεατίτιδα

* Στη μελέτη FIELD, μια τυχαιοποιημένη δοκιμή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο που διεξήχθη σε 9.795 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική αύξηση στα περιστατικά παγκρεατίτιδας σε ασθενείς που λάμβαναν φαινοφιβράτη σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (0,8% έναντι 0,5%, p=0,031).

Θρομβοεμβολή

* Στη μελέτη FIELD αναφέρθηκε στατιστικώς σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της πνευμονικής εμβολής [0,7% (32/4.900 ασθενείς) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έναντι 1,1% (53/4.895 ασθενείς) στην ομάδα της φαινοφιβράτης, p = 0,022] και στατιστικώς μη σημαντική αύξηση στις εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις [εικονικό φάρμακο: 1,0% (48/4.900 ασθενείς) έναντι φαινοφιβράτης 1,4% (67/4.895 ασθενείς), p=0,074].

Μυοπάθεια

** Σε μια κλινική δοκιμή, μυοπάθεια εκδηλώθηκε συχνά σε ασθενείς που έλαβαν σιμβαστατίνη 80 mg/ημέρα σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν 20 mg/ημέρα (1,0% έναντι 0,02% αντίστοιχα).

Σύνδρομο υπερευαισθησίας

*** Έχει αναφερθεί σπανίως ένα σύνδρομο φαινόμενης υπερευαισθησίας που περιλάμβανε κάποια από τα παρακάτω χαρακτηριστικά: αγγειοοίδημα, σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο, ρευματική πολυμυαλγία, δερματομυοσίτιδα, αγγειίτιδα, θρομβοκυτταροπενία, ηωσινοφιλία, αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων (ΤΚΕ), αρθρίτιδα και αρθραλγία, κνίδωση, φωτοευαισθησία, πυρετό, έξαψη, δύσπνοια και αίσθημα κακουχίας.

Σακχαρώδης διαβήτης

**** Σακχαρώδης διαβήτης: Οι ασθενείς σε κίνδυνο (γλυκόζη νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, υπέρταση) θα πρέπει να παρακολουθούνται με κλινικές και βιοχημικές εξετάσεις όπως ορίζεται στις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Αυξημένο επίπεδο ομοκυστεΐνης αίματος

***** Στη μελέτη FIELD, η μέση αύξηση του επιπέδου ομοκυστεΐνης αίματος στους ασθενείς που έλαβαν φαινοφιβράτη ήταν 6,5 μmol/L, ενώ η αύξηση ήταν αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας με φαινοφιβράτη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Cholib

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο. Εάν υπάρχουν υποψίες υπερδοσολογίας, θα πρέπει να παρασχεθούν συμπτωματική θεραπεία και κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, όπως απαιτείται.

Φαινοφιβράτη

Έχουν αναφερθεί μόνο ασήμαντα περιστατικά υπερδοσολογίας με φαινοφιβράτη. Στις περισσότερες περιπτώσεις, δεν αναφέρθηκαν συμπτώματα υπερδοσολογίας. Η φαινοφιβράτη δεν είναι δυνατόν να αποβληθεί κατά την αιμοδιύλιση.

Σιμβαστατίνη

Έχουν αναφερθεί λίγα περιστατικά υπερδοσολογίας με σιμβαστατίνη - η μεγαλύτερη δόση που ελήφθη ήταν 3,6 g. Όλοι οι ασθενείς ανάρρωσαν χωρίς επακόλουθα. Δεν υπάρχει ειδική αγωγή για την περίπτωση υπερδοσολογίας. Σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει να εφαρμοστούν συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Υπολιπιδαιμικοί παράγοντες, αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης σε συνδυασμό με άλλους υπολιπιδαιμικούς παράγοντες, κωδικός ATC: C10BA04

Μηχανισμός δράσης

Φαινοφιβράτη

Η φαινοφιβράτη είναι ένα παράγωγο του φιβρικού οξέος του οποίου η υπολιπιδαιμική δράση στον άνθρωπο επιτελείται μέσω ενεργοποίησης των πυρηνικών υποδοχέων τύπου α που ενεργοποιούνται από πολλαπλασιαστές υπεροξυσωματίων (PPARα).

Μέσω της ενεργοποίησης των PPARα, η φαινοφιβράτη ενεργοποιεί την παραγωγή λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και ελαττώνει την παραγωγή αποπρωτεΐνης CIII. Η ενεργοποίηση του PPARα επάγει επίσης αύξηση της σύνθεσης των αποπρωτεϊνών AI και AII.

Σιμβαστατίνη

Η σιμβαστατίνη, που είναι μια αδρανής λακτόνη, υδρολύεται στο ήπαρ προς την αντίστοιχη δραστική μορφή β-υδροξυοξέος το οποίο έχει ισχυρή δράση αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης (αναγωγάση του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο-συνενζύμου Α). Το ένζυμο αυτό καταλύει τη μετατροπή του HMG-CoA σε μεβαλονικό οξύ, αντίδραση που αποτελεί ένα από τα πρώτα βήματα της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης και καθορίζει την ταχύτητά της.

Cholib:

Το Cholib περιέχει φαινοφιβράτη και σιμβαστατίνη, οι οποίες έχουν διαφορετικό μηχανισμό δράσης, όπως περιγράφεται παραπάνω.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Φαινοφιβράτη

Μελέτες με φαινοφιβράτη σε κλάσματα λιποπρωτεϊνών δείχνουν μείωση στα επίπεδα LDL και VLDL χοληστερόλης (VLDL-C). Τα επίπεδα HDL-χοληστερόλης συχνά αυξάνονται. Τα τριγλυκερίδια LDL και VLDL μειώνονται. Η συνολική επίδραση είναι η μείωση του λόγου λιποπρωτεϊνών χαμηλής και πολύ χαμηλής πυκνότητας προς τις λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας.

Η φαινοφιβράτη έχει επίσης ουρικοζουρική δράση, που οδηγεί σε μείωση των επιπέδων του ουρικού οξέος κατά 25% περίπου.

Σιμβαστατίνη

Έχει αποδειχθεί ότι η σιμβαστατίνη ελαττώνει τόσο τις φυσιολογικές όσο και τις αυξημένες συγκεντρώσεις LDL-χοληστερόλης. Η LDL σχηματίζεται από τις λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL) και καταβολίζεται κυρίως μέσω του υποδοχέα υψηλής συγγένειας προς την LDL. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου η σιμβαστατίνη μειώνει την LDL-χοληστερόλη ενδέχεται να περιλαμβάνει τόσο τη μείωση της συγκέντρωσης της VLDL χοληστερόλης όσο και την επαγωγή του υποδοχέα LDL, που οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή και αυξημένο καταβολισμό της LDL-χοληστερόλης. Η απολιποπρωτεΐνη B επίσης ελαττώνεται σημαντικά κατά την αγωγή με σιμβαστατίνη. Επιπλέον, η σιμβαστατίνη αυξάνει σε μέτριο βαθμό την HDL-χοληστερόλη και ελαττώνει τα τριγλυκερίδια του πλάσματος. Ως αποτέλεσμα των αλλαγών αυτών, ελαττώνεται ο λόγος της ολικής χοληστερόλης προς την HDL-χοληστερόλη και ο λόγος της LDL-C προς την HDL-χοληστερόλη.

Cholib

Οι επιδράσεις της σιμβαστατίνης και της φαινοφιβράτης αντίστοιχα, είναι συμπληρωματικές.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Cholib

Τέσσερις βασικές κλινικές μελέτες διεξήχθησαν στο πλαίσιο του κλινικού προγράμματος. Συνολικά 7.583 άτομα με μικτή δυσλιπιδαιμία συμμετείχαν σε μια περίοδο εξοικείωσης με τη στατίνη, διάρκειας 6 εβδομάδων. Από αυτά, 2.474 άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε αγωγή διάρκειας 24 εβδομάδων, 1.237 άτομα έλαβαν συνδυασμό φαινοφιβράτης και σιμβαστατίνης και 1.230 άτομα έλαβαν μονοθεραπεία στατίνης, με χορήγηση όλων των φαρμάκων το βράδυ.

Τύπος και δόση στατίνης που χρησιμοποιήθηκε:

Μελέτη	6 εβδομάδες εξουκείωσης με τη στατίνη	Εβδομάδα 0 έως Εβδομάδα 12		Εβδομάδα 12 έως Εβδομάδα 24	
		Μονοθεραπεία στατίνης	Συνδυασμός φαινοφιβράτης/σιμβαστατίνης	Μονοθεραπεία στατίνης	Συνδυασμός φαινοφιβράτης/σιμβαστατίνης
0501	σιμβαστατίνη 20 mg	σιμβαστατίνη 40 mg	σιμβαστατίνη 20 mg	σιμβαστατίνη 40 mg	σιμβαστατίνη 40 mg
0502	σιμβαστατίνη 40 mg	σιμβαστατίνη 40 mg	σιμβαστατίνη 40 mg	σιμβαστατίνη 40 mg	σιμβαστατίνη 40 mg
0503	ατορβαστατίνη 10 mg	Ατορβαστατίνη 10 mg	σιμβαστατίνη 20 mg	ατορβαστατίνη 20 mg	σιμβαστατίνη 40 mg
0504	πραβαστατίνη 40 mg	πραβαστατίνη 40 mg	σιμβαστατίνη 20 mg	πραβαστατίνη 40 mg	σιμβαστατίνη 40 mg

Cholib 145/40

Στη μελέτη 0502 αξιολογήθηκε μια σταθερή δόση συνδυασμού φαινοφιβράτης-σιμβαστατίνης με μια στατίνη ως παράγοντα σύγκρισης για μια περίοδο 24 εβδομάδων διπλά τυφλής αγωγής. Το πρωτεύον κριτήριο αποτελεσματικότητας ήταν η ανωτερότητα του συνδυασμού 145 mg φαινοφιβράτης και 40 mg σιμβαστατίνης έναντι της δόσης 40 mg σιμβαστατίνης πάνω στη μείωση των τριγλυκεριδίων και της LDL-χοληστερόλης και στην αύξηση της HDL-χοληστερόλης στις 12 εβδομάδες.

Στις 12 εβδομάδες και τις 24 εβδομάδες, ο συνδυασμός 145 mg φαινοφιβράτης και 40 mg σιμβαστατίνης (F145/S40) αποδείχθηκε ανώτερος από τα 40 mg σιμβαστατίνης (S40) ως προς τη μείωση των τριγλυκεριδίων και την αύξηση της HDL-χοληστερόλης.

Ο συνδυασμός F145/S40 αποδείχθηκε ανώτερος από την S40 ως προς τη μείωση της LDL-χοληστερόλης μόνο στις 24 εβδομάδες, από μια μη σημαντική πρόσθετη μείωση της LDL-χοληστερόλης κατά 1,2% στις 12 εβδομάδες σε μια στατιστικώς σημαντική μείωση κατά 7,2% στις 24 εβδομάδες.

Ποσοστιαία μεταβολή των τριγλυκεριδίων (TG), LDL-χοληστερόλης (LDL-C) και HDL-χοληστερόλης (HDL-C) από τις προθεραπευτικές τιμές έως τις 12 και τις 24 εβδομάδες Πλήρης ανάλυση δείγματος ατόμων				
Λιπιδική παράμετρος (mmol/L)	Feno 145+Simva 40 (N=221)	Simva 40 (N=219)	Σύγκριση θεραπειών*	Τιμή P
Μετά από 12 εβδομάδες	Μέση τιμή (SD) ποσοστιαίας μεταβολής			
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
Μετά από 24 εβδομάδες	Μέση τιμή (SD) ποσοστιαίας μεταβολής			
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

*Η σύγκριση θεραπειών συνίσταται στη διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών των ελαχίστων τετραγώνων για την ομάδα Feno 145 + Simva 40 και την ομάδα Simva 40, καθώς και το αντίστοιχο διάστημα εμπιστοσύνης 95%.

Τα αποτελέσματα των εξεταζόμενων βιολογικών παραμέτρων στις 24 εβδομάδες παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Η αγωγή F145/S40 έδειξε στατιστικά σημαντική ανωτερότητα σε όλες τις παραμέτρους εκτός από την αύξηση της ApoA1.

ANCOVA (ανάλυση συνδιακύμανσης) για την ποσοστιαία μεταβολή στις παραμέτρους ολικής χοληστερόλης (TC), Non-HDL-χοληστερόλης (Non-HDL-C), ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI και ινωδογόνο από την προθεραπευτική τιμή έως τις 24 εβδομάδες - Πλήρης ανάλυση δείγματος ατόμων					
Παράμετρος	Ομάδα θεραπείας	N	Μέση τιμή (SD)*	Σύγκριση θεραπειών*	Τιμή P
TC (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)		
Non-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)		
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)		
Ινωδογόνο* (g/l)	Feno 145 +	202	-29 (0,04)	-0,30 (-0,41,-0,19)	<0,001
	Simva 40 Simva 40	192	0,01 (0,05)		

*Η σύγκριση θεραπειών συνίσταται στη διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών των ελαχίστων τετραγώνων για την ομάδα Feno 145 + Simva 40 και την ομάδα Simva 40, καθώς και το αντίστοιχο διάστημα εμπιστοσύνης 95% LS (ελάχιστα τετράγωνα) SD (τυπική απόκλιση)

Cholib 145/20

Στη μελέτη 0501 αξιολογήθηκαν 2 διαφορετικές δόσεις συνδυασμού φαινοφιβράτης-σιμβαστατίνης σε σχέση με 40 mg σιμβαστατίνης για μια περίοδο 24 εβδομάδων διπλά τυφλής αγωγής. Το πρωτεύον κριτήριο αποτελεσματικότητας ήταν η ανωτερότητα του συνδυασμού 145 mg φαινοφιβράτης και 20 mg σιμβαστατίνης έναντι της δόσης 40 mg σιμβαστατίνης όσον αφορά τη μείωση των τριγλυκεριδίων και την αύξηση της HDL-χοληστερόλης και τη μη κατωτερότητα για μείωση της LDL-χοληστερόλης στις 12 εβδομάδες.

Μέση ποσοστιαία μεταβολή από τις προ θεραπείας τιμές έως τις 12 εβδομάδες Πλήρης ανάλυση δείγματος ατόμων				
Παράμετρος	Feno 145+Simva 20 (N=493) Μέση τιμή (SD)	Simva 40 (N=505) Μέση τιμή (SD)	Σύγκριση θεραπειών*	Τιμή P
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)	Μη διαθέσιμη
HDL-C (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88,7,65)	<0,001
TC (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41,3,38)	0,123
Non-HDL-C	-9,79 (21,32)	-9,79 (20,14)	-0,11 (-2,61,2,39)	0,931

(mmol/l)				
Αpo AI (g/l)	3,97 (13,15)	0,94 (13,03)	2,98 (1,42,4,55)	<0,001
Αpo B (g/l)	-6,52 (21,12)	-7,97 (17,98)	1,22 (-1,19,3,63)	0,320
Αpo B/Αpo AI	-8,49 (24,42)	-7,94 (18,96)	-0,73 (-3,44,1,97)	0,595
Ινωδογόνο (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40,-0,24)	< 0,001

* Σύγκριση θεραπειών: διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών ελαχίστων τετραγώνων για την ομάδα Fenofibrate 145 + Simvastatin 20 και την ομάδα Simvastatin 40, καθώς και το σχετικό διάστημα εμπιστοσύνης 95%

Μετά τις πρώτες 12 εβδομάδες αγωγής, ο συνδυασμός 145 mg φαινοφιβράτης και 20 mg σιμβαστατίνης αποδείχθηκε ανώτερος από τα 40 mg σιμβαστατίνης ως προς τη μείωση των τριγλυκεριδίων και την αύξηση της HDL-χοληστερόλης αλλά δεν πληρούσε τα κριτήρια μη κατωτερότητας για την LDL-χοληστερόλη. Ο συνδυασμός των 145 mg φαινοφιβράτης με 20 mg σιμβαστατίνης αποδείχθηκε στατιστικά σημαντικά ανώτερος ως προς την αύξηση της apoA1 και ως προς τη μείωση του ινωδογόνου σε σύγκριση με τα 40 mg σιμβαστατίνης.

Υποστηρικτική μελέτη

Η μελέτη Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD-Lipid) ήταν μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη κατά την οποία 5.518 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έλαβαν φαινοφιβράτη σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη. Η θεραπεία με φαινοφιβράτη και σιμβαστατίνη δεν παρουσίασε σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία σιμβαστατίνης στο σύνθετο πρωτεύον τελικό αποτέλεσμα αναφορικά με μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια [λόγος κινδύνου (HR) 0,92, 95% CI 0,79-1,08, p=0,32, μείωση απόλυτου κινδύνου: 0,74%]. Στην προκαθορισμένη υποομάδα δυσλιπιδαιμικών ασθενών, που περιλάμβανε όσους βρίσκονταν προ της αγωγής στο κατώτερο τριτημόριο τιμών HDL-χοληστερόλης (≤ 34 mg/dL ή 0,88 mmol/L) και στο ανώτερο τριτημόριο τιμών τριγλυκεριδίων (≥ 204 mg/dL ή 2,3 mmol/L), η θεραπεία με φαινοφιβράτη και σιμβαστατίνη έδειξε σχετική μείωση 31% σε σύγκριση με μονοθεραπεία σιμβαστατίνης για το σύνθετο πρωτεύον τελικό αποτέλεσμα [λόγος κινδύνου (HR) 0,69, 95% CI 0,49-0,97, p=0,03, μείωση απόλυτου κινδύνου: 4,95%]. Μια άλλη ανάλυση προκαθορισμένης υποομάδας εντόπισε μια στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ αγωγής και φύλου (p=0,01), που υποδεικνύει πιθανό όφελος από τη θεραπεία συνδυασμού για τους άνδρες (p=0,037) αλλά δυνητικά υψηλότερο κίνδυνο για το πρωτεύον τελικό αποτέλεσμα στις γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία συνδυασμού, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία σιμβαστατίνης (p=0,069). Αυτό δεν παρατηρήθηκε στην προαναφερθείσα υποομάδα ασθενών με δυσλιπιδαιμία, αλλά δεν διαπιστώθηκαν ούτε σαφείς ενδείξεις οφέλους για τις δυσλιπιδαιμικές γυναίκες που έλαβαν αγωγή φαινοφιβράτης και σιμβαστατίνης, και δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί το ενδεχόμενο επιβλαβούς δράσης στην υποομάδα αυτή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Cholib στη συνδυασμένη δυσλιπιδαιμία σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι γεωμετρικοί μέσοι λόγοι και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 90% για τη σύγκριση του AUC, του AUC(0-t) και της C_{max} του φαινοφιβρικού οξέος, της σιμβαστατίνης και του οξέος σιμβαστατίνης για το δισκίο Cholib 145 mg/40 mg με συνδυασμό σταθερών δόσεων και για τη συγχρηρήγηση χωριστών δισκίων 145 mg φαινοφιβράτης και 40 mg σιμβαστατίνης, όπως έγινε στο κλινικό πρόγραμμα, ήταν εντός του διαστήματος βιοϊσοδυναμίας 80-125%.

Απορρόφηση

Η μέγιστη συγκέντρωση φαινοφιβράτης στο πλάσμα (C_{max}) σημειώνεται εντός 2 έως 4 ωρών μετά από χορήγηση από του στόματος. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι σταθερές κατά τη συνεχή θεραπεία οποιουδήποτε ατόμου.

Η φαινοφιβράτη είναι αδιάλυτη στο νερό και πρέπει να λαμβάνεται με τροφή για να διευκολύνεται η απορρόφησή της. Η χρήση μικροκονιοποιημένης φαινοφιβράτης και τεχνολογίας NanoCrystal® για τη σύνθεση του δισκίου φαινοφιβράτης 145 mg βελτιώνει την απορρόφηση του φαρμάκου.

Σε αντίθεση με προηγούμενες φαρμακοτεχνικές μορφές φαινοφιβράτης, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και η συνολική έκθεση αυτού του ιδιοσκευάσματος είναι ανεξάρτητες από την πρόσληψη τροφής.

Μια μελέτη επίδρασης της τροφής, που περιλάμβανε τη χορήγηση αυτής της φαρμακοτεχνικής μορφής δισκίων 145 mg φαινοφιβράτης σε υγιείς άνδρες και γυναίκες είτε υπό συνθήκες νηστείας είτε μετά από γεύμα πλούσιο σε λιπίδια, έδειξε ότι η έκθεση (AUC και C_{max}) στο φαινοφιβρικό οξύ δεν επηρεάζεται από την τροφή.

Συνεπώς, η φαινοφιβράτη στο Cholib μπορεί να ληφθεί ανεξάρτητα από τα γεύματα.

Μελέτες κινητικής μετά από χορήγηση μίας μόνον δόσης και συνεχή θεραπεία έδειξαν ότι το φάρμακο δεν συσσωρεύεται.

Η σιμβαστατίνη είναι μια αδρανής λακτόνη που υδρολύεται γρήγορα in vivo προς το αντίστοιχο β-υδροξυοξύ, έναν ισχυρό αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης. Η υδρόλυση επιτελείται κυρίως στο ήπαρ, ενώ ο ρυθμός υδρόλυσης στο ανθρώπινο πλάσμα είναι πολύ χαμηλός.

Η σιμβαστατίνη απορροφάται καλά και υφίσταται εκτεταμένη ηπατική απομάκρυνση πρώτης διόδου. Η απομάκρυνση από το ήπαρ εξαρτάται από την ηπατική ροή αίματος. Το ήπαρ είναι η κύρια θέση δράσης της ενεργού μορφής. Βρέθηκε ότι η βιοδιαθεσιμότητα του β-υδροξυοξέος στη συστηματική κυκλοφορία μετά από του στόματος χορήγηση σιμβαστατίνης είναι μικρότερη από το 5% της δόσης. Η μέγιστη συγκέντρωση ενεργών αναστολέων στο πλάσμα σημειώνεται περίπου 1-2 ώρες μετά από τη χορήγηση σιμβαστατίνης. Η ταυτόχρονη πρόσληψη τροφής δεν επηρεάζει την απορρόφηση.

Η φαρμακοκινητική μονών και πολλαπλών δόσεων σιμβαστατίνης έδειξε ότι δεν υφίσταται συσσώρευση του φαρμακευτικού προϊόντος μετά από πολλαπλές δόσεις.

Κατανομή

Το φαινοφιβρικό οξύ δεσμεύεται ισχυρά στη λευκωματίνη του πλάσματος (σε ποσοστό πάνω από το 99%).

Η πρωτεϊνική δέσμευση της σιμβαστατίνης και του δραστικού μεταβολίτη της είναι > 95%.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Μετά την από στόματος χορήγηση, η φαινοφιβράτη υδρολύεται γρήγορα από εστεράσες προς τον δραστικό μεταβολίτη φαινοφιβρικό οξύ. Δεν ανιχνεύεται αμετάβλητη φαινοφιβράτη στο πλάσμα. Η φαινοφιβράτη δεν είναι υπόστρωμα του CYP 3A4. Δεν συμμετέχει στον ηπατικό μικροσωμικό μεταβολισμό.

Το φάρμακο απεκκρίνεται κυρίως στα ούρα. Ουσιαστικά ολόκληρη η ποσότητα του φαρμάκου αποβάλλεται εντός 6 ημερών. Η φαινοφιβράτη απεκκρίνεται κυρίως σε μορφή φαινοφιβρικού οξέος και του γλουκουρονικού του συμπλόκου. Στους ηλικιωμένους ασθενείς, η φαινόμενη ολική κάθαρση του φαινοφιβρικού οξέος από το πλάσμα δεν μεταβάλλεται.

Μελέτες κινητικής μετά από χορήγηση μίας μόνον δόσης και πολλαπλών δόσεων έδειξαν ότι το φάρμακο δεν συσσωρεύεται. Το φαινοφιβρικό οξύ δεν αποβάλλεται κατά την αιμοδιύλιση.

Μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα: ο χρόνος ημίσειας ζωής για την απομάκρυνση του φαινοφιβρικού οξέος από το πλάσμα είναι 20 ώρες περίπου.

Η σιμβαστατίνη είναι υπόστρωμα του CYP 3A4 και του μεταφορέα εκροής BCRP. Η ενεργητική πρόσληψη της σιμβαστατίνης από τα ηπατοκύτταρα διαμεσολαβείται από τον μεταφορέα OATP1B1. Οι κυριότεροι μεταβολίτες της σιμβαστατίνης στο ανθρώπινο πλάσμα είναι το β-υδροξυοξύ και άλλοι τέσσερις ενεργοί μεταβολίτες. Μετά από του στόματος χορήγηση μίας δόσης ραδιοσημασμένης σιμβαστατίνης στον άνθρωπο, το 13% της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα ούρα και το 60% στα κόπρανα μέσα σε 96 ώρες. Η ποσότητα που ανακτάται στα κόπρανα αντιπροσωπεύει απορροφημένα ισοδύναμα του φαρμακευτικού προϊόντος που απεκκρίνονται στη χολή καθώς και ελεύθερο φαρμακευτικό προϊόν. Μετά από ενδοφλέβια ένεση του μεταβολίτη β-υδροξυοξέος, ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 1,9 ώρες κατά μέσο όρο. Κατά μέσο όρο, μόνον το 0,3% της ενδοφλέβιας δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα με τη μορφή αναστολέων.

Οι επιδράσεις της επαναλαμβανόμενης χορήγησης φαινοφιβράτης πάνω στη φαρμακοκινητική μίας ή πολλαπλών δόσεων σιμβαστατίνης μελετήθηκαν σε δύο μικρές μελέτες (n=12) και ακολούθησε μια μεγαλύτερη μελέτη (n= 85) σε υγιή άτομα.

Στη μία μελέτη, το AUC του οξέος σιμβαστατίνης (SVA), σημαντικού δραστικού μεταβολίτη της σιμβαστατίνης, μειώθηκε κατά 42% (διάστημα εμπιστοσύνης 90%: 24%-56%) όταν μια μονή δόση 40 mg σιμβαστατίνης συνδυάστηκε με επανειλημμένη χορήγηση 160 mg φαινοφιβράτης. Στην άλλη μελέτη [Bergman et al, 2004], η επανειλημμένη συγχορήγηση 80 mg σιμβαστατίνης και 160 mg φαινοφιβράτης οδήγησε σε μείωση του AUC του SVA κατά 36% (διάστημα 90%: εμπιστοσύνης 30%-42%). Στη μεγαλύτερη μελέτη, παρατηρήθηκε μείωση του AUC του SVA κατά 21% (διάστημα εμπιστοσύνης 90%: 14%-27%) μετά από επανειλημμένη συγχορήγηση 40 mg σιμβαστατίνης και 145 mg φαινοφιβράτης το βράδυ. Η μείωση αυτή δεν διέφερε σημαντικά από τη μείωση κατά 29% (διάστημα εμπιστοσύνης 90%: 22%-35%) στο AUC του SVA που παρατηρήθηκε όταν η συγχορήγηση έγινε με διαφορά 12 ωρών: 40 mg σιμβαστατίνης το βράδυ και 145 mg φαινοφιβράτης το πρωί.

Δεν διερευνήθηκε κατά πόσον η φαινοφιβράτη επιδρά σε άλλους δραστικούς μεταβολίτες της σιμβαστατίνης. Ο ακριβής μηχανισμός της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστός. Στα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα η επίδραση στη μείωση της LDL-χοληστερόλης δεν θεωρήθηκε σημαντικά διαφορετική απ' ό,τι με τη μονοθεραπεία σιμβαστατίνης όταν η LDL-χοληστερόλη είναι υπό έλεγχο κατά την έναρξη της αγωγής.

Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση των υψηλότερων εγκεκριμένων δόσεων των 40 ή 80 mg σιμβαστατίνης δεν επηρεάζει τα επίπεδα του φαινοφιβρικού οξέος στο πλάσμα στην κατάσταση σταθερής ισορροπίας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Οι φορείς του αλληλόμορφου c.521T>C του γονιδίου SLCO1B1 έχουν χαμηλότερη δραστηριότητα του OATP1B1. Η μέση έκθεση (AUC) του κύριου ενεργού μεταβολίτη, του οξέος της σιμβαστατίνης, είναι 120% στους ετεροζυγώτες φορείς (CT) του αλληλόμορφου C και 221% στους ομοζυγώτες φορείς (CC) σε σχέση με την έκθεση στους ασθενείς με τον συνηθέστερο γονότυπο (TT). Το αλληλόμορφο C γονίδιο έχει συχνότητα 18% στον ευρωπαϊκό πληθυσμό. Σε ασθενείς με πολυμορφισμό SLCO1B1 υπάρχει κίνδυνος αυξημένης έκθεσης στη σιμβαστατίνη, που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ραβδομυόλυσης (βλ. παράγραφο 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί προκλινικές μελέτες με τον συνδυασμό σταθερών δόσεων Cholib.

Φαινοφιβράτη

Οι μελέτες οξείας τοξικότητας δεν απέδωσαν σημαντικές πληροφορίες για ειδική τοξικότητα της φαινοφιβράτης.

Σε μια μη κλινική μελέτη από στόματος χορήγησης φαινοφιβρικού οξέος (του δραστικού μεταβολίτη της φαινοφιβράτης) στον επίμυ, διάρκειας τριών μηνών, παρατηρήθηκε τοξικότητα στους σκελετικούς μύες (ιδίως τους πλούσιους σε μυοϊνίδια βραδείας οξειδωσης, τύπου I) καθώς και

καρδιακός εκφυλισμός, αναιμία και μειωμένο σωματικό βάρος, σε επίπεδα έκθεσης ≥ 50 φορές μεγαλύτερα από την έκθεση του ανθρώπου για τη σκελετική τοξικότητα και >15 φορές μεγαλύτερα για τη μυοκαρδιακή τοξικότητα.

Αναστρέψιμα έλκη και διαβρώσεις της γαστρεντερικής οδού σημειώθηκαν σε σκύλους υπό αγωγή επί 3 μήνες σε επίπεδα έκθεσης περίπου 7 φορές μεγαλύτερα της κλινικής AUC.

Οι μελέτες σχετικά με τη μεταλλαξιογόνο δράση της φαινοφιβράτης ήταν αρνητικές.

Κατά τις μελέτες καρκινογένεσης σε επίμυες και ποντικούς βρέθηκαν ηπατικοί όγκοι, οι οποίοι αποδόθηκαν σε πολλαπλασιασμό των υπεροξυσωματίων. Αυτές οι μεταβολές αφορούν ειδικά στα τροκτικά και δεν έχουν παρατηρηθεί σε άλλα είδη, σε συγκρίσιμα δοσολογικά επίπεδα. Αυτό δεν έχει σημασία για τη θεραπευτική χρήση στον άνθρωπο.

Μελέτες σε ποντικούς, επίμυες και κουνέλια δεν έδειξαν καμία τερατογόνο επίδραση. Εμβρυοτοξικές επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε δόσεις εντός του εύρους της τοξικότητας για τη μητέρα. Σε υψηλές δόσεις παρατηρήθηκαν επιμήκυνση του χρόνου κύησης και δυσκολίες κατά τον τοκετό.

Δεν εντοπίστηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα κατά τις μη κλινικές μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας που διεξήχθησαν με τη φαινοφιβράτη. Ωστόσο, σε μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων με φαινοφιβρικό οξύ σε νεαρούς σκύλους, παρατηρήθηκαν αναστρέψιμη υποσπερμία και ορχική κενотоπώση ή ανωριμότητα των ωοθηκών.

Σιμβαστατίνη

Με βάση τις συμβατικές μελέτες σε ζώα πάνω στη φαρμακοδυναμική, την τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων, τη γονοτοξικότητα και την καρκινογόνο δράση, δεν υπάρχουν άλλοι κίνδυνοι για τον ασθενή εξαιτίας του φαρμακολογικού μηχανισμού πέραν των αναμενόμενων. Στις μέγιστες ανεκτές δόσεις και στον επίμυ και στο κουνέλι, η σιμβαστατίνη δεν προκάλεσε εμβρυϊκές δυσπλασίες και δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα, την αναπαραγωγική λειτουργία ή τη νεογνική ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Βουτυλοϋδροξυανισόλη (E320)

Λακτόζη μονοϋδρική

Νάτριο λαουρυλοθειικό

Άμυλο, προζελατινοποιημένο (αραβοσίτου)

Νάτριο δοκουσικό

Σακχαρόζη

Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E330)

Υπρομελλόζη (E464)

Κροσποβιδόνη (E1202)

Μαγνησίου στεατικός εστέρας (E572)

Επικαλυμμένη με πυριτίου οξείδιο κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (αποτελούμενη από μικροκρυσταλλική κυτταρίνη και πυριτίου οξείδιο, κολλοειδές άνυδρο)

Ασκορβικό οξύ (E300)

Λεπτό υμένιο:

Πολυ (βινυλαλκοόλη), μερικώς υδρολυμένη (E1203)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Τάλκης (E553b)

Λεκιθίνη (προερχόμενη από σόγια (E322))
Ξανθάνης κόμμι (E415)
Σιδήρου οξειδίο ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου
Μεγέθη συσκευασίας: 10, 30 και 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ireland

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Αυγούστου 2013
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Μαΐου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Το φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναφέρει το όνομα και τη διεύθυνση του υπεύθυνου αποδέσμευσης παρτίδας, της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Περιοδική Έκθεση Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΠΕΕΑ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν εντός έξι μηνών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Στη συνέχεια, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cholib 145 mg/20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
φαινοφιβράτη/σιμβαστατίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 145 mg φαινοφιβράτης και 20 mg σιμβαστατίνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει: λακτόζη, σακχαρόζη, λεκιθίνη (προερχόμενη από σόγια (E322)), χρωστική sunset yellow FCF (E110).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ireland

12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/866/001 10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/866/002 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/866/005 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Cholib 145 mg/20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

<PC: {αριθμός} κωδικός προϊόντος]
SN: {αριθμός} [αριθμός σειράς]
NN: {αριθμός} [εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος]>

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cholib 145 mg/20 mg δισκία
φαινοφιβράτη/συμβαστατίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viatis

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΧΑΡΤΙΝΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cholib 145 mg/40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
φαινοφιβράτη/σιμβαστατίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 145 mg φαινοφιβράτης και 40 mg σιμβαστατίνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει: λακτόζη, σακχαρόζη, λεκιθίνη (προερχόμενη από σόγια (E322))

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ireland

12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/866/003 10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/866/004 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/866/006 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Cholib 145 mg/40 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

<PC: {αριθμός} κωδικός προϊόντος]

SN: {αριθμός} [αριθμός σειράς]

NN: {αριθμός} [εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος]>

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cholib 145 mg/40 mg δισκία
φαινοφιβράτη/σιμβαστατίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Viatrix

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Cholib 145 mg/20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

φαινοφιβράτη/σιμβαστατίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για εσάς. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Cholib και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Cholib
3. Πώς να πάρετε το Cholib
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Cholib
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Cholib και ποια είναι η χρήση του

Το Cholib περιέχει δύο διαφορετικές δραστικές ουσίες: τη φαινοφιβράτη (που ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που λέγονται «φιβράτες») και τη σιμβαστατίνη (που ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που λέγονται «στατίνες»). Και οι δύο αυτές ουσίες χρησιμεύουν στην ελάττωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της «κακής» χοληστερόλης (LDL χοληστερόλης) και των λιπαρών ουσιών που ονομάζονται τριγλυκερίδια, στο αίμα. Επιπλέον, και οι δύο ουσίες αυξάνουν τα επίπεδα της «καλής» χοληστερόλης (HDL χοληστερόλη).

Τι πρέπει να γνωρίζω σχετικά με τη χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια;

Η χοληστερόλη είναι ένα από τα πολλά λιπίδια που υπάρχουν στο αίμα σας. Η ολική σας χοληστερόλη αποτελείται κυρίως από την LDL χοληστερόλη και την HDL χοληστερόλη.

Η LDL χοληστερόλη αποκαλείται συχνά «κακή» χοληστερόλη επειδή συσσωρεύεται στα τοιχώματα των αρτηριών σχηματίζοντας πλάκα. Με την πάροδο του χρόνου η πλάκα αυτή συσσωρεύεται και μπορεί να προκαλέσει στένωση των αρτηριών.

Η HDL χοληστερόλη αποκαλείται συχνά «καλή» επειδή βοηθάει στην αποτροπή της συσσώρευσης «κακής» χοληστερόλης στις αρτηρίες και προστατεύει έτσι από τις καρδιακές νόσους.

Τα τριγλυκερίδια είναι ένα άλλο λιπίδιο στο αίμα. Ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο πρόκλησης καρδιακών προβλημάτων.

Στα περισσότερα άτομα δεν υπάρχουν ενδείξεις προβλημάτων χοληστερόλης ή τριγλυκεριδίων στην αρχή. Ο γιατρός σας μπορεί να μετρήσει τα λιπίδιά σας με μια απλή εξέταση αίματος. Να επισκέπτεστε συχνά τον γιατρό σας για να παρακολουθείτε τα επίπεδα των λιπιδίων σας.

Το Cholib χρησιμοποιείται σε ενήλικες που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης προβλημάτων όπως καρδιακή προσβολή και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και εμφανίζουν υψηλά επίπεδα δύο ειδών λιπιδίων (των τριγλυκεριδίων και της LDL χοληστερόλης) στο αίμα. Χορηγείται για τη μείωση των τριγλυκεριδίων και την αύξηση της καλής χοληστερόλης (HDL χοληστερόλη) σε ασθενείς των οποίων η κακή χοληστερόλη (LDL χοληστερόλη) ελέγχεται ήδη μόνο με σιμβαστατίνη σε δόση των 20 mg.

Πρέπει να συνεχίσετε να ακολουθείτε δίαιτα με χαμηλά λιπαρά ή άλλα μέτρα (π.χ. άσκηση, μείωση του βάρους) ενόσω λαμβάνετε το Cholib.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Cholib

Μην πάρετε το Cholib:

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη φαινοφιβράτη ή τη σιμβαστατίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά του Cholib (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- Σε περίπτωση αλλεργίας σε φιστίκια, αραχιδέλαιο, λεκιθίνη σόγιας ή άλλες παρόμοιες ουσίες
- Σε περίπτωση που είχατε παρουσιάσει, κατά τη λήψη άλλων φαρμάκων, αλλεργική αντίδραση ή βλάβη του δέρματος από το φως του ήλιου ή από υπεριώδη ακτινοβολία (τα φάρμακα αυτά περιλαμβάνουν τις άλλες φιβράτες και ένα αντιφλεγμονώδες φάρμακο που ονομάζεται «κετοπροφαίνη»)
- Εάν έχετε προβλήματα με το ήπαρ ή τη χοληδόχο κύστη
- Εάν πάσχετε από παγκρεατίτιδα (φλεγμονή του παγκρέατος που προκαλεί πόνο στην κοιλιά), η οποία δεν οφείλεται σε υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα
- Εάν έχετε μέτρια ή σοβαρά προβλήματα με τους νεφρούς
- Εάν έχετε ιστορικό μυϊκών προβλημάτων κατά τη θεραπεία μείωσης του επιπέδου των λιπιδίων στο αίμα με οποιαδήποτε από τις δύο δραστικές ουσίες του φαρμάκου ή με άλλες στατίνες (όπως η ατορβαστατίνη, η πραβαστατίνη ή η ροσουβαστατίνη) ή φιβράτες (όπως η βεζαφιβράτη ή η γεμφιβροζίλη)
- Εάν ήδη λαμβάνετε τα παρακάτω φάρμακα:
 - ο δαναζόλη (μια τεχνητή ορμόνη για την αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης)
 - ο κυκλοσπορίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται συχνά σε ασθενείς που έχουν δεχθεί μεταμόσχευση οργάνου)
 - ο ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, φλουκοναζόλη ή ποσακοναζόλη (φάρμακα κατά των μυκητιακών λοιμώξεων)
 - ο αναστολείς HIV πρωτεάσης όπως η ινδιναβίρη, η νελφίναβίρη, η ριτοναβίρη και η σακουιναβίρη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε λοιμώξεις HIV και AIDS)
 - ο κομπισιστάτη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη λοίμωξη HIV)
 - ο γκλεκαπρεβίρη ή πιμπρεντασβίρη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C)
 - ο ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη ή τεληθρομυκίνη (φάρμακα κατά των βακτηριακών λοιμώξεων)
 - ο νεφαζοδόνη (ένα φάρμακο κατά της κατάθλιψης)
- Εάν ήδη λαμβάνετε και θα συνεχίσετε τη θεραπεία με:
 - ο κάποια φιβράτη (π.χ. γεμφιβροζίλη)
 - ο κάποια στατίνη (φάρμακα που ελαττώνουν τα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα, π.χ. σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη)
- Εάν είστε ηλικίας κάτω των 18 ετών
- Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε

Μην πάρετε το Cholib εάν ισχύει για εσάς οποιοδήποτε από τα παραπάνω. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Cholib εάν:

- πάσχετε από υπολειτουργία του θυρεοειδούς αδένου (υποθυρεοειδισμό)
- πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση. Ίσως χρειαστεί να σταματήσετε να παίρνετε το Cholib για λίγο καιρό.
- καταναλώνετε μεγάλες ποσότητες οινοπνεύματος (πάνω από 21 μονάδες (210 ml) καθαρού οινοπνεύματος την εβδομάδα)
- έχετε πόνο στο στήθος και αισθάνεστε δυσκολία στην αναπνοή. Αυτά μπορεί να δείχνουν παρουσία θρόμβου αίματος στον πνεύμονα (πνευμονική εμβολή)
- πάσχετε από σοβαρή πνευμονοπάθεια
- έχετε νεφρική νόσο
- έχετε, εσείς ή κάποιος στενός συγγενής σας, κάποιο μυϊκό πρόβλημα που υπάρχει και σε άλλα μέλη της οικογένειας
- παίρνετε ή, τις τελευταίες 7 ημέρες, έχετε πάρει ή σας έχει χορηγηθεί ένα φάρμακο που ονομάζεται φουσιδικό οξύ (φάρμακο για τις βακτηριακές λοιμώξεις)
- παίρνετε αντιιικούς παράγοντες ηπατίτιδας C, όπως ελμπασβίρη ή γκραζοπρεβίρη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C)
- εάν πάσχετε ή έχετε ιστορικό μυασθένειας (νόσο με γενική μυϊκή αδυναμία, περιλαμβανομένων σε ορισμένες περιπτώσεις μυών που χρησιμοποιούνται κατά την αναπνοή), ή οφθαλμική μυασθένεια (νόσο που προκαλεί μυϊκή αδυναμία των οφθαλμών) καθώς οι στατίνες μπορεί ορισμένες φορές να επιδεινώσουν την κατάσταση ή να οδηγήσουν στην εμφάνιση μυασθένειας (βλ. παράγραφο 4).

Εάν ισχύει για εσάς οποιοδήποτε από τα παραπάνω, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Cholib. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ενημερώστε επίσης τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν αισθάνεστε διαρκή μυϊκή αδυναμία. Για τη διάγνωση και θεραπεία της πάθησής σας ενδέχεται να απαιτούνται πρόσθετες εξετάσεις και φάρμακα.

Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας κάνει εξέταση αίματος προτού αρχίσετε να παίρνετε το Cholib. Αυτό θα γίνει για να εξεταστεί η καλή λειτουργία του ήπατός σας.

Ο γιατρός σας ίσως σας ζητήσει να κάνετε εξετάσεις αίματος για να ελέγξει την καλή λειτουργία του ήπατός σας αφού αρχίσετε να παίρνετε το Cholib.

Ενώσω λαμβάνετε το φάρμακο αυτό, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί στενά εάν έχετε διαβήτη ή έχετε κίνδυνο να αναπτύξετε διαβήτη. Ίσως διατρέχετε κίνδυνο να αναπτύξετε διαβήτη εάν έχετε υψηλά επίπεδα σακχάρων και λιπιδίων στο αίμα, είστε υπέρβαρος και έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση.

Ο γιατρός σας ίσως σας ζητήσει να κάνετε μια εξέταση αίματος για να ελέγξει την κατάσταση των μυών σας πριν και αφού ξεκινήσετε την αγωγή.

Παιδιά και έφηβοι

Το Cholib δεν πρέπει να δοθεί σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας κάτω των 18 ετών).

Άλλα φάρμακα και Cholib

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό ισχύει και για φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς συνταγή, συμπεριλαμβανομένων και των φαρμακευτικών βοτάνων.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- ο δαναζόλη (μια τεχνητή ορμόνη για την αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης)
- ο κυκλοσπορίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται συχνά σε ασθενείς που έχουν δεχθεί μεταμόσχευση οργάνου)
- ο ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, φλουκοναζόλη ή ποσακοναζόλη (φάρμακα κατά των μυκητιακών λοιμώξεων)
- ο αναστολείς HIV πρωτεάσης όπως η ινδιναβίρη, η νελφίναβίρη, η ριτοναβίρη και η σακουιναβίρη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε λοιμώξεις HIV και στο AIDS)
- ο κομπισιστάτη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη λοίμωξη HIV)
- ο γκλεκαπρεβίρη ή πιμπρεντασβίρη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C)
- ο ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη ή τελθρομυκίνη (φάρμακα κατά των βακτηριακών λοιμώξεων)
- ο νεφαζοδόνη (ένα φάρμακο κατά της κατάθλιψης)
- ο κάποια φιβράτη (π.χ. φαινοφιβράτη, γεμφιβροζίλη)
- ο κάποια στατίνη (π.χ. σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη)

Μην πάρετε το Cholib εάν ισχύει για εσάς οποιοδήποτε από τα παραπάνω. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ενημερώστε ιδιαίτερα τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα (εάν πάρετε το Cholib με οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, αυξάνεται ο κίνδυνος να εμφανιστούν μυϊκά προβλήματα):

- υψηλές δόσεις, τουλάχιστον 1 γραμμάριο καθημερινά, νιασίνης (νικοτινικού οξέος) ή κάποια θεραπευτική αγωγή που περιέχει νιασίνη (φάρμακο μείωσης των επιπέδων των λιπιδίων στο αίμα)
- κολχικίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας)

Μην παίρνετε φουσιδικό οξύ (φάρμακο για τις βακτηριακές λοιμώξεις) όσο χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

Εκτός από τα φάρμακα που αναφέρθηκαν προηγουμένως, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- αντιπηκτικά όπως η βαρφαρίνη, η φλουινδιόνη, η φαινπροκουμόνη ή η ασενοκουμαρόλη (φάρμακα που αποτρέπουν το σχηματισμό θρόμβων του αίματος)
- πιογλιταζόνη (μια συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων κατά του διαβήτη)
- ριφαμπικίνη (ένα φάρμακο για τη θεραπεία της φυματίωσης)
- ελμπασβίρη ή γκραζοπρεβίρη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C)

Εάν ισχύει για εσάς οποιοδήποτε από τα παραπάνω, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Cholib. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το Cholib με τροφές και ποτά

Ο χυμός γκρέιπφρουτ περιέχει ένα ή περισσότερα συστατικά που επηρεάζουν την λειτουργία του Cholib στον οργανισμό. Μην καταναλώνετε χυμό γκρέιπφρουτ μαζί με το Cholib καθώς αυτός μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης μυϊκών προβλημάτων.

Κύηση και θηλασμός

- Μην πάρετε το Cholib εάν είστε έγκυος, προσπαθείτε να μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος. Εάν μείνετε έγκυος ενόσω παίρνετε το Cholib, σταματήστε αμέσως να το παίρνετε και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- Μην πάρετε το Cholib εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε το μωρό σας, επειδή δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο περνά στο μητρικό γάλα.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων:

Το Cholib δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε οχήματα ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές. Σημειώστε όμως ότι κάποιοι άνθρωποι νιώθουν ζάλη αφού πάρουν το Cholib.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Cholib

Το Cholib περιέχει δύο είδη σακχάρων, τη λακτόζη και τη σακχαρόζη. Εάν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Cholib περιέχει λεκιθίνη σόγιας. Εάν είστε αλλεργικός στο φιστίκι, στη σόγια ή στο αραχιδέλαιο μη χρησιμοποιήσετε το Cholib.

Το Cholib περιέχει τη χρωστική sunset yellow FCF (E110), η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

3. Πώς να πάρετε το Cholib

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ο γιατρός σας θα καθορίσει την κατάλληλη περιεκτικότητα για εσάς, ανάλογα με την κατάσταση, την τρέχουσα αγωγή και το προσωπικό επίπεδο κινδύνου.

Η συνήθης δόση είναι ένα δισκίο την ημέρα.

Μπορείτε να πάρετε το Cholib με ή χωρίς τροφή.

Καταπίνετε το δισκίο με ένα ποτήρι νερό.

Μη συνθλίβετε και μη μασάτε το δισκίο.

Θα πρέπει να συνεχίσετε να ακολουθείτε δίαιτα με χαμηλά λιπαρά ή άλλα μέτρα (π.χ. άσκηση, μείωση του βάρους) ενόσω λαμβάνετε το Cholib.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Cholib από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Cholib από αυτή που έπρεπε ή εάν πάρει κάποιος άλλος το φάρμακό σας, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας ή επικοινωνήστε με το πλησιέστερο νοσοκομείο.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Cholib

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε. Πάρτε το επόμενο δισκίο την επόμενη ημέρα, στην κανονική ώρα. Εάν έχετε οποιαδήποτε ανησυχία σχετικά με αυτό, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Cholib μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

- Ο ανεξήγητος μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία μπορεί να είναι ένδειξη λύσης των μυών. Γι' αυτό επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν αισθανθείτε τα συμπτώματα αυτά. Αυτό συμβαίνει επειδή, σε σπάνιες περιπτώσεις, έχουν υπάρξει περιπτώσεις σοβαρών μυϊκών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένης της λύσης των μυών που οδηγεί σε νεφρική βλάβη, ενώ σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις προκλήθηκε θάνατος. Σε σύγκριση με τη θεραπεία με μια φιβράτη ή μια στατίνη μόνο, ο κίνδυνος μυϊκής λύσης είναι αυξημένος όταν παίρνετε και τα 2 φάρμακα μαζί, όπως γίνεται με το Cholib. Είναι επίσης υψηλότερος σε γυναίκες ασθενείς και σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Κάποιοι ασθενείς έχουν εκδηλώσει τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ έπαιρναν φαινοφιβράτη ή σιμβαστατίνη (και οι δύο δραστικές ουσίες του Cholib):

- αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αλλεργικές) που περιλαμβάνουν: οίδημα του προσώπου, της γλώσσας και του λαιμού, που μπορεί να προκαλέσουν δυσκολία στην αναπνοή (αγγειοοίδημα) (σπάνιες)
- μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη (αναφυλαξία) (πολύ σπάνιες)
- αντίδραση υπερευαισθησίας στο Cholib με συμπτώματα όπως: πόνος ή φλεγμονή στις αρθρώσεις, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, ασυνήθιστο μελάνιασμα, εξανθήματα και οίδημα του δέρματος, κνίδωση, ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο, πυρετός, έξαψη, δύσπνοια και αίσθημα αδιαθεσίας, εικόνα νόσου ομοιάζουσα με λύκο (συμπεριλαμβανομένων εξανθήματος, διαταραχών των αρθρώσεων και επιδράσεων στα λευκοκύτταρα)
- κράμπες ή επώδυνοι, ευαίσθητοι ή εξασθενημένοι μύες, ρήξη μυός - αυτά μπορεί να υποδηλώνουν μυϊκή φλεγμονή ή λύση, που μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη ή ακόμη και θάνατο
- στομαχικός πόνος - μπορεί να υποδηλώνει φλεγμονή του παγκρέατός σας (παγκρεατίτιδα)
- πόνος στο στήθος και δυσκολία στην αναπνοή - αυτά μπορεί να υποδηλώνουν παρουσία θρόμβου στον πνεύμονα (πνευμονική εμβολή)
- πόνος, ερυθρότητα ή πρήξιμο των κάτω άκρων - αυτά μπορεί να υποδηλώνουν παρουσία θρόμβου στο πόδι (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση)
- κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών (ίκτερος) ή αύξηση των ηπατικών ενζύμων - αυτά μπορεί να υποδηλώνουν φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα και ηπατική ανεπάρκεια)
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στο φως του ήλιου, στις λάμπες και στις συσκευές τεχνητού μαυρίσματος
- εξάνθημα που μπορεί να εμφανιστεί στο δέρμα ή έλκη στο στόμα (λειχηνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα)

Εάν εκδηλωθεί οποιαδήποτε από τις παραπάνω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε να παίρνετε το Cholib και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ή πηγαίστε στο τμήμα επείγοντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου - ίσως χρειαστείτε επείγουσα ιατρική θεραπεία.

Κάποιοι ασθενείς έχουν εκδηλώσει τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες αφού έλαβαν Cholib, φαινοφιβράτη ή σιμβαστατίνη:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Αύξηση του επιπέδου της «κρεατινίνης» (ουσία που απεκκρίνεται από τους νεφρούς) στο αίμα
- Αύξηση των επιπέδων της «ομοκυστεΐνης» στο αίμα (τα υπερβολικά υψηλά επίπεδα αυτού του αμινοξέος στο αίμα συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, αγγειακού

εγκεφαλικού επεισοδίου και περιφερικής αγγειοπάθειας, παρόλο που δεν έχει επιβεβαιωθεί κάποια αιτιολογική σχέση)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα
- αύξηση των αιματολογικών εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας (τρανσαμινάσες)
- διαταραχές της πέψης (πόνος στο στομάχι, ναυτία, έμετος, διάρροια και μετεωρισμός)
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- μυϊκά προβλήματα
- πέτρες στη χολή
- εξανθήματα, φαγούρα, ερυθρές κηλίδες στο δέρμα
- πονοκέφαλος
- σεξουαλικές δυσκολίες

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία)
- μούδιασμα ή αδυναμία των χεριών και των ποδιών
- σύγχυση
- αίσθημα ζάλης
- αίσθημα εξάντλησης (εξασθένιση)
- αύξηση της «ουρίας» (παράγεται από τους νεφρούς) που διαπιστώνεται με εξετάσεις
- αύξηση της «γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης» (παράγεται από το ήπαρ) που διαπιστώνεται με εξετάσεις
- αύξηση της «αλκαλικής φωσφατάσης» (παράγεται από το χολικό σύστημα) που διαπιστώνεται με εξετάσεις
- αύξηση της «κρεατινοφωσφοκινάσης» (παράγεται από τους μύες) που διαπιστώνεται με εξετάσεις
- μείωση της αιμοσφαιρίνης (που μεταφέρει το οξυγόνο στο αίμα) και των λευκών αιμοσφαιρίων (διαπιστώνεται με εξετάσεις)
- προβλήματα στον ύπνο
- επηρεασμένη μνήμη ή απώλεια μνήμης
- τριχόπτωση
- δυσκοιλιότητα
- δυσπεψία
- θαμπή όραση, μειωμένη όραση

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα)

- γυναικομαστία (διόγκωση του μαστού στους άνδρες)

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί, αλλά δεν είναι δυνατόν να υπολογιστεί η συχνότητά τους από τις διαθέσιμες πληροφορίες (μη γνωστή συχνότητα):

- σοβαρό αλλεργικό δερματικό εξάνθημα με φλύκταινες
- επιπολικές χολόλιθων όπως κολικός λόγω λίθων στα χοληφόρα, λοίμωξη των χοληφόρων ή της χοληδόχου κύστης
- σακχαρώδης διαβήτης
- στυτική δυσλειτουργία
- αίσθημα κατάθλιψης
- διαταραχές του ύπνου, συμπεριλαμβανομένων εφιαλτών

- συγκεκριμένη πνευμονοπάθεια με δυσκολίες στην αναπνοή (που ονομάζεται διάμεση πνευμονοπάθεια)
- διαρκής μυϊκή αδυναμία
- αύξηση των επιπέδων «γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης» και γλυκόζης στο αίμα (δείκτες της ρύθμισης της γλυκόζης αίματος στο σακχαρώδη διαβήτη) που διαπιστώνεται με εξετάσεις
- Μυασθένεια gravis (νόσος που προκαλεί γενική μυϊκή αδυναμία, περιλαμβανομένων σε ορισμένες περιπτώσεις μυών που χρησιμοποιούνται κατά την αναπνοή).
- Οφθαλμική μυασθένεια (νόσος που προκαλεί μυϊκή αδυναμία των οφθαλμών).

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε αδυναμία στα χέρια ή τα πόδια σας η οποία επιδεινώνεται μετά από περιόδους δραστηριότητας, διπλή όραση ή ατονία των βλεφάρων σας, δυσκολία στην κατάποση ή δυσκολία στην αναπνοή.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Cholib

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Cholib μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη συσκευασία τύπου κυψέλης (blister) μετά την ένδειξη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Cholib

Οι δραστικές ουσίες είναι η φαινοφιβράτη και η σιμβαστατίνη. Κάθε δισκίο περιέχει 145 mg φαινοφιβράτης και 20 mg σιμβαστατίνης.

Το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας δισκίου:

Βουτυλοϋδροξυανισόλη (E320), λακτόζη μονοϋδρική, νάτριο λαουρυλοθεικό, άμυλο, προζελατινοποιημένο (αραβοσίτου), νάτριο δοκουσικό, σακχαρόζη, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E330), υπομελλόζη (E464), κροσποβιδόνη (E1202), μαγνησίου στεατικός εστέρας (E572), επικαλυμμένη με πυριτίου οξειδίο κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (αποτελούμενη από μικροκρυσταλλική κυτταρίνη και πυριτίου οξειδίο, κολλοειδές άνυδρο), ασκορβικό οξύ (E300).

Λεπτό υμένιο:

Πολυ (βινυλαλκοόλη), μερικώς υδρολυμένη (E1203), τιτανίου διοξειδίο (E171), τάλκης (E553b), λεκιθίνη (προερχόμενη από σόγια (E322)), ξανθάνης κόμμι (E415), σιδήρου οξειδίο ερυθρό (E172), σιδήρου οξειδίο κίτρινο (E172), χρωστική sunset yellow FCF (E110).

Εμφάνιση του Cholib και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο) είναι ωοειδές, αμφίκυρτο, ανοικτού καφέ χρώματος, με λοξόγυμνες άκρες και με το έκτυπο 145/20 στη μία πλευρά. Οι διαστάσεις διαμέτρου είναι περίπου 19,3 x 9,3 mm και το βάρος του δισκίου είναι περίπου 734 mg.

Τα δισκία διατίθενται σε χάρτινο κουτί με κυψέλες (blister) που περιέχουν 10, 30 ή 90 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Παρασκευαστής:

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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

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

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ.: +30 2100 100 002

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix
Tel/Tél: + 32 2 658 6100

Slovenská republika

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.
Tel: +36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: +46 8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Ltd
Tel: +353 18711600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον <{MM/EEEE}>.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Cholib 145 mg/40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

φαινοφιβράτη/σιμβαστατίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για εσάς. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Cholib και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Cholib
3. Πώς να πάρετε το Cholib
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Cholib
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Cholib και ποια είναι η χρήση του

Το Cholib περιέχει δύο διαφορετικές δραστικές ουσίες: τη φαινοφιβράτη (που ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που λέγονται «φιβράτες») και τη σιμβαστατίνη (που ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που λέγονται «στατίνες»). Και οι δύο αυτές ουσίες χρησιμεύουν στην ελάττωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της «κακής» χοληστερόλης (LDL χοληστερόλης) και των λιπαρών ουσιών που ονομάζονται τριγλυκερίδια, στο αίμα. Επιπλέον, και οι δύο ουσίες αυξάνουν τα επίπεδα της «καλής» χοληστερόλης (HDL χοληστερόλη).

Τι πρέπει να γνωρίζω σχετικά με τη χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια;

Η χοληστερόλη είναι ένα από τα πολλά λιπίδια που υπάρχουν στο αίμα σας. Η ολική σας χοληστερόλη αποτελείται κυρίως από την LDL χοληστερόλη και την HDL χοληστερόλη.

Η LDL χοληστερόλη αποκαλείται συχνά «κακή» χοληστερόλη επειδή συσσωρεύεται στα τοιχώματα των αρτηριών σχηματίζοντας πλάκα. Με την πάροδο του χρόνου η πλάκα αυτή συσσωρεύεται και μπορεί να προκαλέσει στένωση των αρτηριών.

Η HDL χοληστερόλη αποκαλείται συχνά «καλή» επειδή βοηθάει στην αποτροπή της συσσώρευσης «κακής» χοληστερόλης στις αρτηρίες και προστατεύει έτσι από τις καρδιακές νόσους.

Τα τριγλυκερίδια είναι ένα άλλο λιπίδιο στο αίμα. Ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο πρόκλησης καρδιακών προβλημάτων.

Στα περισσότερα άτομα δεν υπάρχουν ενδείξεις προβλημάτων χοληστερόλης ή τριγλυκεριδίων στην αρχή. Ο γιατρός σας μπορεί να μετρήσει τα λιπίδιά σας με μια απλή εξέταση αίματος. Να επισκέπτεστε συχνά τον γιατρό σας για να παρακολουθείτε τα επίπεδα των λιπιδίων σας.

Το Cholib χρησιμοποιείται σε ενήλικες που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης προβλημάτων όπως καρδιακή προσβολή και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και εμφανίζουν υψηλά επίπεδα δύο ειδών λιπιδίων (των τριγλυκεριδίων και της LDL χοληστερόλης) στο αίμα. Χορηγείται για τη μείωση των τριγλυκεριδίων και την αύξηση της καλής χοληστερόλης (HDL χοληστερόλη) σε ασθενείς των οποίων η κακή χοληστερόλη (LDL χοληστερόλη) ελέγχεται ήδη μόνο με σιμβαστατίνη σε δόση των 40 mg.

Πρέπει να συνεχίσετε να ακολουθείτε δίαιτα με χαμηλά λιπαρά ή άλλα μέτρα (π.χ. άσκηση, μείωση του βάρους) ενόσω λαμβάνετε το Cholib.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Cholib

Μην πάρετε το Cholib:

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη φαινοφιβράτη ή τη σιμβαστατίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά του Cholib (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- Σε περίπτωση αλλεργίας σε φιστίκια, αραχιδέλαιο, λεκιθίνη σόγιας ή άλλες παρόμοιες ουσίες
- Σε περίπτωση που είχατε παρουσιάσει, κατά τη λήψη άλλων φαρμάκων, αλλεργική αντίδραση ή βλάβη του δέρματος από το φως του ήλιου ή από υπεριώδη ακτινοβολία (τα φάρμακα αυτά περιλαμβάνουν τις άλλες φιβράτες και ένα αντιφλεγμονώδες φάρμακο που ονομάζεται «κετοπροφαίνη»)
- Εάν έχετε προβλήματα με το ήπαρ ή τη χοληδόχο κύστη
- Εάν πάσχετε από παγκρεατίτιδα (φλεγμονή του παγκρέατος που προκαλεί πόνο στην κοιλιά), η οποία δεν οφείλεται σε υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα
- Εάν έχετε μέτρια ή σοβαρά προβλήματα με τους νεφρούς
- Εάν έχετε ιστορικό μυϊκών προβλημάτων κατά τη θεραπεία μείωσης του επιπέδου των λιπιδίων στο αίμα με οποιαδήποτε από τις δύο δραστικές ουσίες του φαρμάκου ή με άλλες στατίνες (όπως η ατορβαστατίνη, η πραβαστατίνη ή η ροσουβαστατίνη) ή φιβράτες (όπως η βεζαφιβράτη ή η γεμφιβροζίλη)
- Εάν ήδη λαμβάνετε τα παρακάτω φάρμακα:
 - ο δαναζόλη (μια τεχνητή ορμόνη για την αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης)
 - ο κυκλοσπορίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται συχνά σε ασθενείς που έχουν δεχθεί μεταμόσχευση οργάνου)
 - ο ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, φλουκοναζόλη ή ποσακοναζόλη (φάρμακα κατά των μυκητιακών λοιμώξεων)
 - ο αναστολείς HIV πρωτεάσης όπως η ινδιναβίρη, η νελφίναβίρη, η ριτοναβίρη και η σακουιναβίρη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε λοιμώξεις HIV και AIDS)
 - ο κομπισιστάτη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη λοίμωξη HIV)
 - ο ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη ή τελιθρομυκίνη (φάρμακα κατά των βακτηριακών λοιμώξεων)
 - ο νεφαζοδόνη (ένα φάρμακο κατά της κατάθλιψης)
 - ο αμιοδαρόνη (ένα φάρμακο για τις καρδιακές αρρυθμίες) ή βεραπαμίλη (ένα φάρμακο για την υψηλή αρτηριακή πίεση, τον πόνο στο στήθος που συνδέεται με καρδιοπάθεια, ή άλλες καρδιακές καταστάσεις)
 - ο αντιικούς παράγοντες ηπατίτιδας C, όπως ελμπασβίρη, γκραζοπρεβίρη, γκλεκαπρεβίρη ή πιμπρεντασβίρη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C)
- Εάν ήδη λαμβάνετε και θα συνεχίσετε τη θεραπεία με:
 - ο κάποια φιβράτη (π.χ. γεμφιβροζίλη)
 - ο κάποια στατίνη (φάρμακα που ελαττώνουν τα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα, π.χ. σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη)
- Εάν είστε ηλικίας κάτω των 18 ετών
- Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε

Μην πάρετε το Cholib εάν ισχύει για εσάς οποιοδήποτε από τα παραπάνω. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Cholib εάν:

- πάσχετε από υπολειτουργία του θυρεοειδούς αδένα (υποθυρεοειδισμό)
- πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση. Ίσως χρειαστεί να σταματήσετε να παίρνετε το Cholib για λίγο καιρό.
- καταναλώνετε μεγάλες ποσότητες οινόπνευματος (πάνω από 21 μονάδες (210 ml) καθαρού οινόπνευματος την εβδομάδα)
- έχετε πόνο στο στήθος και αισθάνεστε δυσκολία στην αναπνοή. Αυτά μπορεί να δείχνουν παρουσία θρόμβου αίματος στον πνεύμονα (πνευμονική εμβολή)
- πάσχετε από σοβαρή πνευμονοπάθεια
- έχετε νεφρική νόσο
- έχετε, εσείς ή κάποιος στενός συγγενής σας, κάποιο μυϊκό πρόβλημα που υπάρχει και σε άλλα μέλη της οικογένειας
- παίρνετε ή, τις τελευταίες 7 ημέρες, έχετε πάρει ή σας έχει χορηγηθεί ένα φάρμακο που ονομάζεται φουσιδικό οξύ (φάρμακο για τις βακτηριακές λοιμώξεις)
- παίρνετε αντιιικούς παράγοντες ηπατίτιδας C, όπως ελμπασβίρη ή γκραζοπρεβίρη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C)
- εάν πάσχετε ή έχετε ιστορικό μυασθένειας (νόσο με γενική μυϊκή αδυναμία, περιλαμβανομένων σε ορισμένες περιπτώσεις μυών που χρησιμοποιούνται κατά την αναπνοή), ή οφθαλμική μυασθένεια (νόσο που προκαλεί μυϊκή αδυναμία των οφθαλμών) καθώς οι στατίνες μπορεί ορισμένες φορές να επιδεινώσουν την κατάσταση ή να οδηγήσουν στην εμφάνιση μυασθένειας (βλ. παράγραφο 4).

Εάν ισχύει για εσάς οποιοδήποτε από τα παραπάνω, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Cholib. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ενημερώστε επίσης τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν αισθάνεστε διαρκή μυϊκή αδυναμία. Για τη διάγνωση και θεραπεία της πάθησής σας ενδέχεται να απαιτούνται πρόσθετες εξετάσεις και φάρμακα.

Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας κάνει εξέταση αίματος προτού αρχίσετε να παίρνετε το Cholib. Αυτό θα γίνει για να εξεταστεί η καλή λειτουργία του ήπατός σας.

Ο γιατρός σας ίσως σας ζητήσει να κάνετε εξετάσεις αίματος για να ελέγξει την καλή λειτουργία του ήπατός σας αφού αρχίσετε να παίρνετε το Cholib.

Ενώσω λαμβάνετε το φάρμακο αυτό, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί στενά εάν έχετε διαβήτη ή έχετε κίνδυνο να αναπτύξετε διαβήτη. Ίσως διατρέχετε κίνδυνο να αναπτύξετε διαβήτη εάν έχετε υψηλά επίπεδα σακχάρων και λιπιδίων στο αίμα, είστε υπέρβαρος και έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση.

Ο γιατρός σας ίσως σας ζητήσει να κάνετε μια εξέταση αίματος για να ελέγξει την κατάσταση των μυών σας πριν και αφού ξεκινήσετε την αγωγή.

Παιδιά και έφηβοι

Το Cholib δεν πρέπει να δοθεί σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας κάτω των 18 ετών).

Άλλα φάρμακα και Cholib

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό ισχύει και για φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς συνταγή, συμπεριλαμβανομένων και των φαρμακευτικών βοτάνων.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- δαναζόλη (μια τεχνητή ορμόνη για την αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης)
- κυκλοσπορίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται συχνά σε ασθενείς που έχουν δεχθεί μεταμόσχευση οργάνου)
- ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, φλουκοναζόλη ή ποσακοναζόλη (φάρμακα κατά των μυκητιακών λοιμώξεων)
- αναστολείς HIV πρωτεάσης όπως η ινδιναβίρη, η νελφίναβιρη, η ριτοναβίρη και η σακουιναβίρη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε λοιμώξεις HIV και στο AIDS)
- κομπισιστάτη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη λοίμωξη HIV)
- ελμπασβίρη, γκραζοπρεβίρη, γκλεκαπρεβίρη ή πιμπρεντασβίρη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C)
- ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη ή τελιθρομυκίνη (φάρμακα κατά των βακτηριακών λοιμώξεων)
- νεφαζοδόνη (ένα φάρμακο κατά της κατάθλιψης)
- αμιοδαρόνη (ένα φάρμακο για τις καρδιακές αρρυθμίες) ή βεραπαμίλη (ένα φάρμακο για την υψηλή αρτηριακή πίεση, τον πόνο στο στήθος που συνδέεται με καρδιοπάθεια, ή άλλες καρδιακές παθήσεις)
- κάποια φιβράτη (π.χ. φαινοφιβράτη, γεμφιβροζίλη)
- κάποια στατίνη (π.χ. σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη)

Μην πάρετε το Cholib εάν ισχύει για εσάς οποιοδήποτε από τα παραπάνω. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ενημερώστε ιδιαίτερα τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα (εάν πάρετε το Cholib με οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, αυξάνεται ο κίνδυνος να εμφανιστούν μυϊκά προβλήματα):

- υψηλές δόσεις, τουλάχιστον 1 γραμμάριο καθημερινά, νιασίνης (νικοτινικού οξέος) ή κάποια θεραπευτική αγωγή που περιέχει νιασίνη (φάρμακο μείωσης των επιπέδων των λιπιδίων στο αίμα)
- κολχικίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας)

Μην παίρνετε φουσιδικό οξύ (φάρμακο για τις βακτηριακές λοιμώξεις) όσο χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

Εκτός από τα φάρμακα που αναφέρθηκαν προηγουμένως, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- αντιπηκτικά όπως η βαρφαρίνη, η φλουινδιόνη, η φαινπροκουμόνη ή η ασενοκουμαρόλη (φάρμακα που αποτρέπουν το σχηματισμό θρόμβων του αίματος)
- πιογλιταζόνη (μια συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων κατά του διαβήτη)
- ριφαμπικίνη (ένα φάρμακο για τη θεραπεία της φυματίωσης)

Εάν ισχύει για εσάς οποιοδήποτε από τα παραπάνω, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Cholib. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το Cholib με τροφές και ποτά

Ο χυμός γκρέιπφρουτ περιέχει ένα ή περισσότερα συστατικά που επηρεάζουν την λειτουργία του Cholib στον οργανισμό. Μην καταναλώνετε χυμό γκρέιπφρουτ μαζί με το Cholib καθώς αυτός μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης μυϊκών προβλημάτων.

Κύηση και θηλασμός

- Μην πάρετε το Cholib εάν είστε έγκυος, προσπαθείτε να μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος. Εάν μείνετε έγκυος ενόσω παίρνετε το Cholib, σταματήστε αμέσως να το παίρνετε και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- Μην πάρετε το Cholib εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε το μωρό σας, επειδή δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο περνά στο μητρικό γάλα.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων:

Το Cholib δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε οχήματα ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές. Σημειώστε όμως ότι κάποιοι άνθρωποι νιώθουν ζάλη αφού πάρουν το Cholib.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Cholib

Το Cholib περιέχει δύο είδη σακχάρων, τη λακτόζη και τη σακχαρόζη. Εάν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Cholib περιέχει λεκιθίνη σόγιας. Εάν είστε αλλεργικός στο φιστίκι, στη σόγια ή στο αραχιδέλαιο μη χρησιμοποιήσετε το Cholib.

3. Πώς να πάρετε το Cholib

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ο γιατρός σας θα καθορίσει την κατάλληλη περιεκτικότητα για εσάς, ανάλογα με την κατάσταση, την τρέχουσα αγωγή και το προσωπικό επίπεδο κινδύνου.

Η συνήθης δόση είναι ένα δισκίο την ημέρα.

Μπορείτε να πάρετε το Cholib με ή χωρίς τροφή.

Καταπίνετε το δισκίο με ένα ποτήρι νερό.

Μη συνθλίβετε και μη μασάτε το δισκίο.

Θα πρέπει να συνεχίσετε να ακολουθείτε δίαιτα με χαμηλά λιπαρά ή άλλα μέτρα (π.χ. άσκηση, μείωση του βάρους) ενόσω λαμβάνετε το Cholib.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Cholib από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Cholib από αυτή που έπρεπε ή εάν πάρει κάποιος άλλος το φάρμακό σας, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας ή επικοινωνήστε με το πλησιέστερο νοσοκομείο.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Cholib

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε. Πάρτε το επόμενο δισκίο την επόμενη ημέρα, στην κανονική ώρα. Εάν έχετε οποιαδήποτε ανησυχία σχετικά με αυτό, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Cholib μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

- Ο ανεξήγητος μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία μπορεί να είναι ένδειξη λύσης των μυών. Γι' αυτό επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν αισθανθείτε τα συμπτώματα αυτά. Αυτό συμβαίνει επειδή, σε σπάνιες περιπτώσεις, έχουν υπάρξει περιπτώσεις σοβαρών μυϊκών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένης της λύσης των μυών που οδηγεί σε νεφρική βλάβη, ενώ σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις προκλήθηκε θάνατος. Σε σύγκριση με τη θεραπεία με μια φιβράτη ή μια στατίνη μόνο, ο κίνδυνος μυϊκής λύσης είναι αυξημένος όταν παίρνετε και τα 2 φάρμακα μαζί, όπως γίνεται με το Cholib. Είναι επίσης υψηλότερος σε γυναίκες ασθενείς και σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Κάποιοι ασθενείς έχουν εκδηλώσει τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ έπαιρναν φαινοφιβράτη ή σιμβαστατίνη (και οι δύο δραστικές ουσίες του Cholib):

- αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αλλεργικές) που περιλαμβάνουν: οίδημα του προσώπου, της γλώσσας και του λαιμού, που μπορεί να προκαλέσουν δυσκολία στην αναπνοή (αγγειοοίδημα) (σπάνιες)
- μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη (αναφυλαξία) (πολύ σπάνιες)
- αντίδραση υπερευαισθησίας στο Cholib με συμπτώματα όπως: πόνος ή φλεγμονή στις αρθρώσεις, φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων, ασυνήθιστο μελάνιασμα, εξανθήματα και οίδημα του δέρματος, κνίδωση, ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο, πυρετός, έξασση, δύσπνοια και αίσθημα αδιαθεσίας, εικόνα νόσου ομοιάζουσα με λύκο (συμπεριλαμβανομένων εξανθήματος, διαταραχών των αρθρώσεων και επιδράσεων στα λευκοκύτταρα)
- κράμπες ή επώδυνοι, ευαίσθητοι ή εξασθενημένοι μύες, ρήξη μυός - αυτά μπορεί να υποδηλώνουν μυϊκή φλεγμονή ή λύση, που μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη ή ακόμη και θάνατο
- στομαχικός πόνος - μπορεί να υποδηλώνει φλεγμονή του παγκρέατός σας (παγκρεατίτιδα)
- πόνος στο στήθος και δυσκολία στην αναπνοή - αυτά μπορεί να υποδηλώνουν παρουσία θρόμβου στον πνεύμονα (πνευμονική εμβολή)
- πόνος, ερυθρότητα ή πρήξιμο των κάτω άκρων - αυτά μπορεί να υποδηλώνουν παρουσία θρόμβου στο πόδι (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση)
- κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών (ίκτερος) ή αύξηση των ηπατικών ενζύμων - αυτά μπορεί να υποδηλώνουν φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα και ηπατική ανεπάρκεια)
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στο φως του ήλιου, στις λάμπες και στις συσκευές τεχνητού μαυρίσματος
- εξάνθημα που μπορεί να εμφανιστεί στο δέρμα ή έλκη στο στόμα (λειχηνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα)

Εάν εκδηλωθεί οποιαδήποτε από τις παραπάνω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε να παίρνετε το Cholib και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ή πηγαίνετε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου - ίσως χρειαστείτε επείγουσα ιατρική θεραπεία.

Κάποιοι ασθενείς έχουν εκδηλώσει τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες αφού έλαβαν Cholib, φαινοφιβράτη ή σιμβαστατίνη:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Αύξηση του επιπέδου της «κρεατινίνης» (ουσία που απεκκρίνεται από τους νεφρούς) στο αίμα
- Αύξηση των επιπέδων της «ομοκυστεΐνης» στο αίμα (τα υπερβολικά υψηλά επίπεδα αυτού του αμινοξέος στο αίμα συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και περιφερικής αγγειοπάθειας, παρόλο που δεν έχει επιβεβαιωθεί κάποια αιτιολογική σχέση)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα
- αύξηση των αιματολογικών εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας (τρανσαμινάσες)
- διαταραχές της πέψης (πόνος στο στομάχι, ναυτία, έμετος, διάρροια και μετεωρισμός)
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- μυϊκά προβλήματα
- πέτρες στη χολή
- εξανθήματα, φαγούρα, ερυθρές κηλίδες στο δέρμα
- πονοκέφαλος
- σεξουαλικές δυσκολίες

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία)
- μούδιασμα ή αδυναμία των χεριών και των ποδιών
- σύγχυση
- αίσθημα ζάλης
- αίσθημα εξάντλησης (εξασθένιση)
- αύξηση της «ουρίας» (παράγεται από τους νεφρούς) που διαπιστώνεται με εξετάσεις
- αύξηση της «γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης» (παράγεται από το ήπαρ) που διαπιστώνεται με εξετάσεις
- αύξηση της «αλκαλικής φωσφατάσης» (παράγεται από το χολικό σύστημα) που διαπιστώνεται με εξετάσεις
- αύξηση της «κρεατινοφωσφοκινάσης» (παράγεται από τους μύες) που διαπιστώνεται με εξετάσεις
- μείωση της αιμοσφαιρίνης (που μεταφέρει το οξυγόνο στο αίμα) και των λευκών αιμοσφαιρίων (διαπιστώνεται με εξετάσεις)
- προβλήματα στον ύπνο
- επηρεασμένη μνήμη ή απώλεια μνήμης
- τριχόπτωση
- δυσκοιλιότητα
- δυσπεψία
- θαμπή όραση, μειωμένη όραση

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα)

- γυναικομαστία (διόγκωση του μαστού στους άνδρες)

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί, αλλά δεν είναι δυνατόν να υπολογιστεί η συχνότητά τους από τις διαθέσιμες πληροφορίες (μη γνωστή συχνότητα):

- σοβαρό αλλεργικό δερματικό εξάνθημα με φλύκταινες
- επιπολικές χολόλιθων όπως κολικός λόγω λίθων στα χοληφόρα, λοίμωξη των χοληφόρων ή της χοληδόχου κύστης
- σακχαρώδης διαβήτης
- στυτική δυσλειτουργία
- αίσθημα κατάθλιψης
- διαταραχές του ύπνου, συμπεριλαμβανομένων εφιαλτών
- συγκεκριμένη πνευμονοπάθεια με δυσκολίες στην αναπνοή (που ονομάζεται διάμεση πνευμονοπάθεια)
- Διαρκής μυϊκή αδυναμία
- αύξηση των επιπέδων «γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης» και γλυκόζης στο αίμα (δείκτες της ρύθμισης της γλυκόζης αίματος στο σακχαρώδη διαβήτη) που διαπιστώνεται με εξετάσεις
- Μυασθένεια gravis (νόσος που προκαλεί γενική μυϊκή αδυναμία, περιλαμβανομένων σε ορισμένες περιπτώσεις μυών που χρησιμοποιούνται κατά την αναπνοή).
- Οφθαλμική μυασθένεια (νόσος που προκαλεί μυϊκή αδυναμία των οφθαλμών).

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε αδυναμία στα χέρια ή τα πόδια σας η οποία επιδεινώνεται μετά από περιόδους δραστηριότητας, διπλή όραση ή ατονία των βλεφάρων σας, δυσκολία στην κατάποση ή δυσκολία στην αναπνοή.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Cholib

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Cholib μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη συσκευασία τύπου κυψέλης (blister) μετά την ένδειξη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Cholib

Οι δραστικές ουσίες είναι η φαινοφιβράτη και η σιμβαστατίνη. Κάθε δισκίο περιέχει 145 mg φαινοφιβράτης και 40 mg σιμβαστατίνης.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας δισκίου:

Βουτυλοϋδροξυανισόλη (E320), λακτόζη μονοϋδρική, νάτριο λαουρυλοθεικό, άμυλο, προζελατινοποιημένο (αραβοσίτου), νάτριο δοκουσικό, σακχαρόζη, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E330), υπρομελλόζη (E464), κροσποβιδόνη (E1202), μαγνησίου στεατικός εστέρας (E572), επικαλυμμένη με πυριτίου οξείδιο κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (αποτελούμενη από μικροκρυσταλλική κυτταρίνη και πυριτίου οξείδιο, κολλοειδές άνυδρο), ασκορβικό οξύ (E300).

Λεπτό υμένιο:

Πολυ (βινυλαλκοόλη), μερικώς υδρολυμένη (E1203), τιτανίου διοξείδιο (E171), τάλκης (E553b), λεκιθίνη (προερχόμενη από σόγια (E322)), ξανθάνης κόμμι (E415), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172).

Εμφάνιση του Cholib και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο) είναι ωσειδές, αμφίκυρτο, κεραμόχροο, με λοξότμητες άκρες και με το έκτυπο 145/40 στη μία πλευρά. Οι διαστάσεις διαμέτρου είναι περίπου 19,3 x 9,3 mm και το βάρος του δισκίου είναι περίπου 840 mg.

Τα δισκία διατίθενται σε χάρτινο κουτί με κυσέλες (blister) που περιέχουν 10, 30 ή 90 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

Viatrix Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin – Ιρλανδία.

Παρασκευαστής:

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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

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 22207700

Portugal

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

Deutschland

Latvija

România

ViatriS Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

ViatriS SIA
Tel: + 371 67 605 580

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

Eesti
ViatriS OÜ
Tel: + 372 6363052

Lietuva
ViatriS UAB
Tel: +370 52 051 288

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

Ελλάδα
ViatriS Hellas Ltd
Τηλ.: +30 2100 100 002

Luxembourg/Luxemburg
ViatriS
Tel/Tél: + 32 2 658 6100

Slovenská republika
ViatriS Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

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

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

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

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

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

Sverige
ViatriS AB
Tel: +46 8 630 19 00

Hrvatska
ViatriS 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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον <{MM/EEEE}>.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.