

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cholib 145 mg/20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 145 mg de fénofibrate et 20 mg de simvastatine.

Excipient(s) à effet notoire :

Un comprimé pelliculé contient 160,1 mg de lactose (monohydraté), 145 mg de sucrose, 0,7 mg de lécithine de soja (E322) et 0,17 mg de jaune orangé S (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé de couleur beige, de forme ovale, biconvexe, avec des bords biseautés et portant l'inscription 145/20 sur une face. Les dimensions du diamètre sont approximativement de 19,3 x 9,3 mm et le poids du comprimé est d'environ 734 mg.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cholib est indiqué en complément d'un régime alimentaire et de la pratique d'une activité physique chez les patients adultes à haut risque cardiovasculaire présentant une dyslipidémie mixte, afin de réduire le taux de triglycérides et d'augmenter le taux de HDL-C lorsque le taux de cholestérol LDL-C est déjà contrôlé par la simvastatine en monothérapie avec la même dose.

4.2 Posologie et mode d'administration

Avant d'envisager un traitement par Cholib, les causes secondaires de l'hyperlipidémie, telles que le diabète de type 2 non contrôlé, l'hypothyroïdie, le syndrome néphrotique, la dysprotéïnémie, une affection hépatique obstructive, un traitement médicamenteux (œstrogènes oraux, ...) ou l'abus d'alcool doivent être traités de manière adéquate. Il convient également d'instaurer des mesures hygiéno-diététiques visant à réduire le cholestérol et les triglycérides ; ces mesures devront être maintenues pendant la durée du traitement.

Posologie

La posologie recommandée est d'un comprimé par jour. La consommation de jus de pamplemousse est à éviter (voir rubrique 4.5).

La réponse au traitement doit être surveillée par détermination des taux sériques des lipides (cholestérol total [CT], LDL-C, triglycérides [TG]).

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Il est recommandé d'appliquer la posologie usuelle, sauf en cas d'insuffisance rénale associée à un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min/1,73 m², où Cholib est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

Patients souffrant d'une insuffisance rénale

Cholib est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée à sévère, associée à un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min/1,73 m² (voir rubrique 4.3).

Cholib doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère associée à un débit de filtration glomérulaire compris entre 60 et 89 ml/min/1,73 m² (voir rubrique 4.4).

Patients souffrant d'une insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été réalisée sur l'utilisation de Cholib chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique. Par conséquent, Cholib est contre-indiqué chez cette population (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

Cholib est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans (voir rubrique 4.3).

Thérapie concomitante

Chez les patients prenant des médicaments contenant de l'elbasvir et du grazoprévir de façon concomitante avec Cholib, la dose de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour. (Voir rubriques 4.4 et 4.5)

Mode d'administration

Chaque comprimé doit être avalé entier avec un verre d'eau. Les comprimés ne doivent pas être écrasés ni mâchés. Ils peuvent être pris pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux principes actifs, aux arachides, au soja ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir aussi la rubrique 4.4)
- Réaction connue de photoallergie ou de phototoxicité au cours d'un traitement par les fibrates ou le kétoprofène
- Affection hépatique évolutive ou élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques
- Affection connue de la vésicule biliaire
- Pancréatite aiguë ou chronique, à l'exception d'une pancréatite aiguë due à une hypertriglycéridémie sévère
- Insuffisance rénale modérée à sévère (débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min/1,73 m²)
- Administration concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (agents qui multiplient l'aire sous la courbe par 5 ou plus) (ex. itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, anti-protéases du VIH [ex. nelfinavir], bocéprévir, télaprévir, érythromycine, clarithromycine, télithromycine, néfazodone et médicaments contenant du cobicistat) (voir rubriques 4.4 et 4.5)
- Administration concomitante de gemfibrozil, ciclosporine ou danazol (voir rubriques 4.4 et 4.5)
- Administration concomitante de glécaprévir/pibrentasvir (voir rubrique 4.5)
- Population pédiatrique (patients âgés de moins de 18 ans)
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6)
- Antécédents personnels de myopathie et/ou de rhabdomyolyse sous statine et/ou fibrate, ou élévation confirmée du taux de créatine-phosphokinase au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) lors d'un traitement antérieur par une statine (voir rubrique 4.4)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Muscle

Une atteinte des muscles squelettiques, incluant de rares cas de rhabdomyolyse associés ou non à une insuffisance rénale, a été rapportée lors de l'administration d'hypolipémiants tels que les fibrates et les statines. Le risque de myopathie lié aux statines et aux fibrates est corrélé à la dose de chaque substance et au type de fibrate.

Fonction réduite des protéines de transport

L'exposition systémique à la simvastatine peut être augmentée en cas de fonction réduite des protéines de transport hépatiques OATP et par conséquent le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est augmenté. Une fonction réduite peut être due à une inhibition liée à une interaction médicamenteuse (p. ex. ciclosporine) ou survenir chez des patients porteurs du génotype SLCO1B1 c.521T>C.

Les patients porteurs de l'allèle du gène SLCO1B1 (c.521T>C) codant une protéine OATP1B1 moins active présentent une exposition systémique accrue à la simvastatine et un plus grand risque de myopathie. Le risque de myopathie liée à une forte dose (80 mg) de simvastatine est d'environ 1 % en général, sans test génétique. Selon les résultats de l'essai SEARCH, les porteurs homozygotes de l'allèle C (également appelés CC) traités avec une dose de 80 mg présentent un risque de myopathie de 15 % sur un an, contre un risque de 1,5 % chez les porteurs hétérozygotes de l'allèle C (CT). Le risque correspondant est de 0,3 % chez les patients présentant le génotype le plus courant (TT) (voir rubrique 5.2).

Myopathie nécrosante à médiation immune (IMNM)

De rares cas de myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM), une forme de myopathie auto-immune, ont été signalés avec l'utilisation de statines. L'IMNM se caractérise par : une faiblesse musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par statines ; une présence d'anticorps anti-HMG CoA réductase ; une biopsie musculaire mettant en évidence une myopathie nécrosante ; et une amélioration avec la prise d'immunosuppresseurs. Des tests complémentaires neuromusculaires et sérologiques peuvent s'avérer nécessaires. Un traitement par immunosuppresseurs peut être nécessaire. Le risque d'IMNM doit être sérieusement évalué avant d'instaurer un traitement avec une autre statine. Si un traitement avec une autre statine est instauré, surveiller les signes et symptômes d'IMNM.

Mesures permettant de réduire le risque de myopathie due à des interactions médicamenteuses

Le risque de toxicité musculaire peut être augmenté si Cholib est administré en association avec un autre fibraté, une statine, l'acide nicotinique, l'acide fusidique ou avec d'autres substances spécifiques (pour les interactions spécifiques, voir la rubrique 4.5). Si un traitement associant Cholib et l'acide nicotinique (niacine) ou des médicaments contenant de l'acide nicotinique à des doses susceptibles d'influer sur le taux des lipides (≥ 1 g/jour) est envisagé, le rapport bénéfice-risque doit être soigneusement évalué. Il convient également d'assurer une surveillance étroite de tout signe ou symptôme de douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire, notamment au cours des premiers mois du traitement et à chaque augmentation de la posologie de l'un des médicaments.

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse augmente de façon significative si la simvastatine est utilisée en association avec des puissants inhibiteurs du (CYP) 3A4 (voir rubriques 4.3 et 4.5).

La simvastatine est un substrat du transporteur d'efflux de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs de la BCRP (tels que l'elbasvir et le grazoprévir) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de simvastatine et un risque accru de myopathie. Par conséquent, un ajustement posologique de la simvastatine doit être envisagé en fonction de la dose prescrite. L'administration concomitante d'elbasvir et de grazoprévir avec la simvastatine n'a pas été étudiée. Cependant, la dose de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour chez les patients recevant de façon concomitante des médicaments contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir (voir rubrique 4.5).

Le risque de myopathie est augmenté par les taux élevés de l'activité inhibitrice de la HMG CoA réductase dans le plasma (c'est-à-dire un taux élevé de simvastatine et de simvastatine acide), qui peuvent être en partie dus à des interactions médicamenteuses qui interfèrent avec le métabolisme de la simvastatine et/ou des voies de transport (voir rubrique 4.5).

Cholib et l'acide fusidique ne doivent pas être administrés de manière concomitante. Des cas de rhabdomyolyse (à l'issue parfois fatale) ont été rapportés chez les patients recevant une statine en association avec de l'acide fusidique (voir rubrique 4.5). Chez les patients nécessitant absolument un traitement systémique par acide fusidique, l'administration de statine doit être interrompue pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Le patient doit être averti de consulter immédiatement un médecin en cas de symptômes de sensibilité, de douleur ou de faiblesse musculaire.

Le traitement par statine peut être repris sept jours après la dernière dose d'acide fusidique. Dans les cas exceptionnels nécessitant un traitement systémique prolongé par acide fusidique, par exemple pour le traitement d'infections graves, la nécessité d'une administration concomitante de Cholib et d'acide fusidique doit être évaluée au cas par cas et effectuée sous étroite surveillance médicale.

Mesure de la créatine-phosphokinase

La créatine-phosphokinase ne doit pas être mesurée à la suite d'une activité physique intense ou dans une situation susceptible d'entraîner son augmentation, car cela rend l'interprétation des résultats plus difficile. Si le taux initial de créatine kinase présente une élévation significative ($> 5 \times \text{LSN}$), il doit à nouveau être mesuré dans les 5 à 7 jours suivants pour confirmer le résultat.

Avant le traitement

Tous les patients débutant le traitement ou dont la dose de simvastatine va être augmentée doivent être informés du risque de myopathie et encouragés à signaler rapidement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicable.

Il convient d'être prudent avec les patients présentant des facteurs de prédisposition à la rhabdomyolyse. Afin d'établir une valeur de référence initiale, le taux de créatine kinase doit être mesuré avant le début du traitement dans les situations suivantes :

- Personnes âgées ≥ 65 ans
- Personnes de sexe féminin
- Atteinte de la fonction rénale
- Hypothyroïdie non contrôlée
- Hypoalbuminémie
- Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires
- Antécédents de toxicité musculaire avec des statines ou des fibrates
- Abus d'alcool

Dans de tels cas, il convient d'évaluer le rapport bénéfice-risque du traitement et une surveillance clinique est recommandée.

Afin d'établir une valeur de référence initiale, les taux de créatine-phosphokinase doivent être mesurés et il est recommandé d'effectuer une surveillance clinique.

Si un patient a déjà souffert de troubles musculaires sous fibrate ou statine, il convient d'être prudent en débutant un traitement avec un autre médicament de la même classe. Si le taux initial de créatine-phosphokinase présente une élévation significative ($> 5 \times \text{LSN}$), le traitement ne doit pas être initié.

S'il existe d'autres raisons de suspecter une myopathie, le traitement doit être interrompu.

Le traitement par Cholib doit être interrompu temporairement quelques jours avant toute intervention chirurgicale majeure programmée et en cas de situations médicale ou chirurgicale majeure.

Troubles hépatiques

Une augmentation des taux de transaminases a été observée chez certains patients sous traitement par simvastatine ou fénofibrate. Dans la majorité des cas, ces augmentations étaient transitoires, mineures et asymptomatiques, et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement.

Les taux de transaminases doivent être contrôlés avant le début du traitement, tous les 3 mois durant les 12 premiers mois de traitement et régulièrement par la suite. Une attention particulière sera portée aux patients développant une augmentation des taux de transaminases. Le traitement devra être interrompu en cas d'augmentation des taux d'aspartate-aminotransférase (ASAT), aussi appelée glutamate oxaloacétique transaminase (SGOT), et des taux d'alanine-aminotransférase (ALAT), aussi appelée glutamate pyruvate transaminase (SGPT), au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale.

En cas de symptômes indiquant une hépatite (exemple : ictère, prurit) et de confirmation de ce diagnostic par des examens de laboratoire, le traitement par Cholib doit être interrompu.

Cholib doit être utilisé avec prudence chez les patients consommant des quantités importantes d'alcool.

Pancréatite

Des cas de pancréatite ont été rapportés chez des patients sous traitement par fénofibrate (voir rubriques 4.3 et 4.8). Ceci pourrait être lié à un manque d'efficacité chez les patients présentant une hypertriglycéridémie sévère, ou à un effet direct du médicament, ou secondaire à l'obstruction du canal cholédoque par des lithiases ou de la boue biliaire.

Fonction rénale

Cholib est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique 4.3).

Cholib doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère associée à un débit de filtration glomérulaire compris entre 60 et 89 ml/min/1,73 m² voir rubrique 4.2).

Des élévations réversibles de la créatinine sérique ont été observées chez des patients sous traitement par fénofibrate en monothérapie ou associée à des statines. Les élévations de la créatinine sérique restaient généralement stables dans le temps, un traitement de longue durée ne semblant pas entraîner de nouvelle augmentation de la créatinine sérique. Celle-ci tend à retrouver son niveau initial à l'interruption du traitement.

Au cours des essais cliniques, 10 % des patients traités par l'association fénofibrate et simvastatine présentaient une augmentation de la créatinine supérieure à 30 µmol/l par rapport au taux initial, contre 4,4 % pour les patients traités par statine seule. 0,3 % des patients recevant un traitement combiné présentaient une augmentation de la créatinine cliniquement significative, atteignant des valeurs > 200 µmol/l.

Si le taux de créatinine dépasse de 50 % la limite supérieure de la normale, le traitement doit être interrompu. Il est recommandé de contrôler le taux de créatinine pendant les 3 premiers mois du traitement et régulièrement par la suite.

Pneumopathie interstitielle

Des cas de pneumopathie interstitielle ont été observés avec l'utilisation de certaines statines et du fénofibrate, en particulier dans le cadre de traitements de longue durée (voir rubrique 4.8). Les signes cliniques peuvent inclure une dyspnée, une toux non productive et une détérioration de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion de pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par Cholib doit être interrompu.

Diabète

Certaines données semblent indiquer que les statines provoquent une augmentation de la glycémie et peuvent, chez certains patients présentant un risque élevé de diabète, entraîner une hyperglycémie nécessitant une prise en charge du diabète. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire avec le traitement par statines, et ne constitue donc pas un motif d'interruption de ce traitement. Les patients à risque (glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/ m², triglycérides élevés, hypertension) doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

Événements thromboemboliques veineux

Dans l'étude FIELD, une augmentation significative de l'incidence des embolies pulmonaires a été observée (0,7 % dans le groupe placebo contre 1,1 % dans le groupe fénofibrate ; $p = 0,022$), ainsi qu'une augmentation non significative des thromboses veineuses profondes (placebo : 1,0 % [48/4900 patients] contre fénofibrate : 1,4 % [67/4895] ; $p = 0,074$). Le risque accru de thrombose veineuse pourrait être lié à l'augmentation du taux d'homocystéine, l'un des facteurs de risque de la thrombose, et à d'autres facteurs non identifiés. La pertinence clinique de cette hypothèse est incertaine. Il convient donc d'être prudent avec les patients présentant des antécédents d'embolie pulmonaire.

Myasthénie

Dans quelques cas, il a été rapporté que les statines induisaient de novo ou aggravaient une myasthénie préexistante ou une myasthénie oculaire (voir rubrique 4.8). CHOLIB doit être arrêté en cas d'aggravation des symptômes. Des récurrences ont été rapportées lorsque la même statine ou une statine différente a été (ré)administrée.

Excipients

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas d'intolérance héréditaire au galactose, de déficit en lactase Lapp ou de malabsorption du glucose/galactose.

En raison de la présence de sucrose, ce médicament ne doit pas être administré en cas d'intolérance héréditaire au fructose, de malabsorption du glucose/galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient du jaune orangé S (E110) et peut donc provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Cholib.

Interactions liées aux traitements en monothérapie

Inhibiteurs du CYP 3A4

La simvastatine est un substrat du cytochrome P450 3A4.

Plusieurs mécanismes peuvent contribuer à des interactions éventuelles avec les inhibiteurs de la HMG CoA réductase. Les médicaments ou produits de phytothérapie qui inhibent certaines enzymes (ex. : CYP3A4) et/ou les voies de transport (ex. : OATP1B) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de la simvastatine et de la simvastatine acide, et cela peut entraîner un risque plus élevé de myopathie ou de rhabdomyolyses.

Les inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 augmentent le risque de myopathie et de rhabdomyolyse, car ils accroissent la concentration de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase dans le plasma au cours du traitement par simvastatine. Ces inhibiteurs incluent l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télichromycine, les anti-protéases du VIH (par exemple le nelfinavir), le cobicistat et le néfazodone.

Toute association avec l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, les anti-protéases du VIH (par exemple le nelfinavir), le cobicistat, l'érythromycine, la clarithromycine, la télichromycine et le néfazodone est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Si le traitement par itraconazole, kétoconazole, posaconazole, érythromycine, clarithromycine ou télichromycine est inévitable, l'utilisation de Cholib doit être interrompue pendant toute la durée du traitement. Il convient de faire preuve de prudence en cas d'association de Cholib avec d'autres inhibiteurs moins puissants du CYP 3A4, tels que : le fluconazole, le vérapamil ou le diltiazem (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Consultez les informations de prescription de tous les médicaments utilisés de façon concomitante pour vous renseigner sur leurs interactions éventuelles avec la simvastatine et/ou les altérations potentielles des enzymes ou transporteurs et les ajustements possibles de la dose et de la posologie.

Danazol

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse peut augmenter si du danazol est administré en association avec la simvastatine. La dose quotidienne de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg chez les patients recevant du danazol. Par conséquent, l'association de Cholib avec le danazol est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Ciclosporine

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse peut augmenter en cas d'administration concomitante de ciclosporine et de simvastatine. Bien que le mécanisme ne soit pas totalement compris à ce jour, il a été démontré que la ciclosporine entraîne une augmentation de l'exposition plasmatique (Aire sous la courbe) de lasimvastatine acide, sans doute due en partie à l'inhibition du CYP 3A4 et du transporteur OATP-1B1. Dans la mesure où la dose quotidienne de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg chez les patients recevant de la ciclosporine, l'association de Cholib avec la ciclosporine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Amiodarone, amlodipine, diltiazem et vérapamil

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse augmente en cas d'administration concomitante d'amiodarone, d'amlodipine, de diltiazem ou de vérapamil et d'une dose quotidienne de simvastatine de 40 mg.

Lors d'une étude clinique, une myopathie a été observée chez 6 % des patients recevant de la simvastatine 80 mg et de l'amiodarone, contre 0,4 % chez les patients recevant uniquement de la simvastatine 80 mg.

L'administration concomitante d'amlodipine et de simvastatine a multiplié par 1,6 l'exposition plasmatique de la simvastatine acide.

L'administration concomitante de diltiazem et de simvastatine a multiplié par 2,7 l'exposition plasmatique de la simvastatine acide, vraisemblablement en raison de l'inhibition du CYP 3A4.

L'administration concomitante de vérapamil et de simvastatine a multiplié par 2,3 l'exposition plasmatique de la simvastatine acide, vraisemblablement en partie en raison de l'inhibition du CYP 3A4.

La dose quotidienne de Cholib ne doit donc pas dépasser 145 mg/20 mg chez les patients recevant de l'amiodarone, de l'amlodipine, du diltiazem ou du vérapamil.

Inhibiteurs de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP)

L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs de la BCRP (tels que l'elbasvir et le grazoprévir) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de simvastatine et un risque accru de myopathie (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Autres statines et fibrates

Le gemfibrozil multiplie l'ASC de la simvastatine acide par 1,9, ce qui pourrait être dû à une inhibition du processus de glucuroconjugaison. Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse augmente de façon significative si le gemfibrozil est utilisé en association avec la simvastatine. Le risque de rhabdomyolyse est également accru en cas d'association avec d'autres fibrates ou statines. Par conséquent, l'association de Cholib avec du gemfibrozil, d'autres fibrates ou statines est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Niacine (acide nicotinique)

Des cas de myopathie/rhabdomyolyse ont été observés en cas d'administration concomitante de statines et d'acide nicotinique (niacine) à des doses susceptibles de modifier le taux des lipides

(≥ 1 g/jour). Il convient de noter que l'acide nicotinique et les statines utilisées seules peuvent provoquer des myopathies.

Si un traitement combinant Cholib et de l'acide nicotinique (niacine) ou des médicaments contenant de l'acide nicotinique à des doses susceptibles d'influer sur le taux des lipides (≥ 1 g/jour) est envisagé, le rapport bénéfice-risque doit être soigneusement évalué. Il convient également d'assurer une surveillance étroite de tout signe ou symptôme de douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire, notamment au cours des premiers mois du traitement et à chaque augmentation du dosage de l'un des médicaments.

Acide fusidique

Le risque de myopathie, notamment de rhabdomyolyse, peut augmenter en cas d'administration concomitante d'un traitement systémique par acide fusidique et de statines. Leur administration concomitante peut accroître les concentrations plasmatiques des deux médicaments. Le mécanisme de cette interaction (pharmacodynamique et/ou pharmacocinétique) reste inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (à l'issue parfois fatale) ont été signalés chez des patients recevant cette association.

Si un traitement par acide fusidique est nécessaire, le traitement par Cholib doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. (Voir également rubrique 4.4).

Jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse est un inhibiteur du CYP 3A4. La prise simultanée de grandes quantités de jus de pamplemousse (plus d'1 litre par jour) et de simvastatine a multiplié par 7 l'exposition plasmatique de la simvastatine acide. La prise de 240 ml de jus de pamplemousse le matin et de simvastatine le soir a également multiplié par 1,9 l'exposition plasmatique de la simvastatine acide. Par conséquent, il convient d'éviter de consommer du jus de pamplemousse durant le traitement par Cholib.

Colchicine

Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été observés avec l'administration concomitante de colchicine et de simvastatine chez des patients souffrant d'insuffisance rénale. Il est donc recommandé d'assurer une surveillance clinique de ces patients en cas d'administration de colchicine et de Cholib.

Antagonistes de la vitamine K

Le fénofibrate et la simvastatine renforcent les effets des antagonistes de la vitamine K et peuvent accroître le risque de saignement. Il est recommandé de réduire d'un tiers le dosage de ces anticoagulants oraux en début de traitement, puis de procéder à un ajustement progressif de la posologie en fonction des résultats de l'INR (International Normalised Ratio). L'INR doit être déterminé avant de commencer le traitement par Cholib, puis de manière fréquente en début de traitement afin de s'assurer que l'INR ne présente aucune modification significative. Lorsque l'INR semble stable, il peut être surveillé à intervalles réguliers selon les recommandations usuelles applicables aux patients sous anticoagulants oraux. En cas de modification des dosages ou d'interruption du traitement par Cholib, il convient de répéter l'ensemble de la procédure. Aucune corrélation n'a été établie entre un traitement avec Cholib et des saignements chez les patients ne prenant pas d'anticoagulants.

Glitazones

Quelques cas de réductions paradoxales réversibles du HDL-C ont été observés dans le cadre d'une association du fénofibrate avec des glitazones. Il est donc recommandé de surveiller le taux de HDL-C si Cholib est administré en association avec une glitazone, et d'arrêter l'un des traitements si le taux de HDL-C est trop bas.

Rifampicine

La rifampicine est un puissant inducteur du CYP 3A4 qui interfère avec le métabolisme de la simvastatine. Les patients qui commencent un traitement de longue durée par la rifampicine (par exemple en cas de tuberculose) peuvent avoir une baisse d'efficacité de la simvastatine. Chez des

volontaires sains, l'exposition plasmatique de la simvastatine acide est diminuée de 93 % dans le cadre d'une administration concomitante de rifampicine.

Effets sur les propriétés pharmacocinétiques d'autres médicaments

Le fénofibrate et la simvastatine ne sont ni des inducteurs ni des inhibiteurs du CYP 3A4. Cholib ne devrait donc pas affecter les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par les cytochromes CYP 3A4.

Le fénofibrate et la simvastatine ne font pas partie des inhibiteurs du CYP 2D6, du CYP 2E1 ou du CYP 1A2. Le fénofibrate est un inhibiteur faible à modéré du CYP 2C9 et un inhibiteur faible du CYP 2C19 et du CYP 2A6.

Les patients traités simultanément avec Cholib et des médicaments métabolisés par les cytochromes CYP 2C19, CYP 2A6 ou plus particulièrement CYP 2C9 possédant un index thérapeutique étroit doivent faire l'objet d'une surveillance renforcée. Il est également recommandé d'adapter la posologie de ces médicaments si nécessaire.

Interaction entre la simvastatine et le fénofibrate

Les effets d'une administration répétée de fénofibrate sur les propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique ou de doses multiples de simvastatine ont fait l'objet de deux études à petite échelle (n=12) suivies d'une étude à plus grande échelle (n= 85) chez des sujets sains.

Dans le cadre d'une étude, l'ASC de la simvastatine acide (SVA), un métabolite actif principal de la simvastatine, a été réduite de 42 % (IC à 90 %, 24-56 %) en cas d'association d'une dose unique de simvastatine 40 mg avec une administration répétée de fénofibrate 160 mg. Dans l'autre étude (Bergman et al, 2004), l'administration concomitante répétée de simvastatine 80 mg et de fénofibrate 160 mg a réduit de 36 % (IC à 90 %, 30-42 %) l'ASC de la SVA. Au cours de l'étude à plus grande échelle, une réduction de 21 % (IC à 90 %, 14-27 %) de l'ASC de la SVA a été observée après l'administration concomitante répétée de simvastatine 40 mg et de fénofibrate 145 mg le soir. Ce résultat n'était pas significativement différent de la réduction de 29 % (IC à 90 %, 22-35 %) de l'ASC de la SVA observée lors d'une administration concomitante à 12 heures d'intervalle : simvastatine 40 mg le soir et fénofibrate 145 mg le matin.

L'effet éventuel du fénofibrate sur d'autres métabolites actifs de la simvastatine n'a pas été étudié.

Le mécanisme d'interaction exact est inconnu. Les données cliniques disponibles n'ont pas indiqué de différence significative en termes de réduction du LDL-C par rapport à la simvastatine en monothérapie lorsque le LDL-C est contrôlé lors de la mise en place du traitement.

L'administration répétée de simvastatine 40 ou 80 mg, la dose la plus élevée autorisée, n'a pas affecté les concentrations plasmatiques d'acide fénofibrique à l'état d'équilibre.

Le tableau ci-dessous résume les recommandations en termes d'interactions avec d'autres substances (voir aussi les rubriques 4.2 et 4.3).

Substances entrant en interaction	Recommandations de prescription
Inhibiteurs puissants du CYP 3A4 : Itraconazole Kétoconazole Fluconazole Posaconazole Érythromycine Clarithromycine Télithromycine Anti-protéases du VIH (exemple : nelfinavir) Néfazodone	Contre-indiquées avec Cholib

Substances entrant en interaction	Recommandations de prescription
Cobicistat	
Danazol Ciclosporine	Contre-indiquées avec Cholib
Gemfibrozil, autres statines et fibrates	Contre-indiquées avec Cholib
Amiodarone Vérapamil Diltiazem Amlodipine	Ne pas dépasser un comprimé de Cholib 145 mg/20 mg par jour, sauf si le rapport bénéfice/risque est favorable.
Elbasvir Grazoprévir	Ne pas dépasser une dose de Cholib de 145 mg/20 mg par jour
Glécaprévir Pibrentasvir	Contre-indiquées avec le Cholib
Niacine (acide nicotinique) ≥ 1 g/jour	À éviter avec Cholib, sauf si le rapport bénéfice/risque est favorable. Surveiller chez les patients tout signe et symptôme de douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire
Acide fusidique	Les patients doivent être surveillés attentivement. Une interruption temporaire du traitement par Cholib peut être envisagée
Jus de pamplemousse	À éviter avec Cholib
Antagonistes de la vitamine K	Ajuster la dose de ces anticoagulants oraux en fonction des résultats de l'INR
Glitazones	Surveiller le HDL-C et arrêter l'un des traitements (glitazone ou Cholib) si le HDL-C est trop bas

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Cholib

La simvastatine est contre-indiquée pendant la grossesse (voir ci-après). Par conséquent, Cholib est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Fénofibrate

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du fénofibrate chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets toxiques sur l'embryon à des doses correspondant à celles de la toxicité maternelle (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Par conséquent, le fénofibrate ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque.

Simvastatine

La simvastatine est contre-indiquée pendant la grossesse. La sécurité n'a pas été établie chez la femme enceinte. La prise de simvastatine pendant la grossesse peut entraîner chez le fœtus une réduction du taux de mévalonate, un précurseur dans la biosynthèse du cholestérol. La simvastatine ne doit donc pas être utilisée pendant la grossesse, ni en cas de désir ou de suspicion de grossesse. Le traitement par simvastatine doit être interrompu pendant la durée de la grossesse ou jusqu'à ce que l'absence de grossesse ait été vérifiée.

Allaitement

Il n'y a pas de données sur le passage du fénofibrate, de la simvastatine et/ou de leurs métabolites dans le lait maternel. Par conséquent, Cholib est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Des effets réversibles sur la fertilité ont été observés chez l'animal (voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de données cliniques sur la fertilité en cas d'utilisation de Cholib.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le fénofibrate n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

De rares cas d'étourdissements ont été signalés après la mise sur le marché de la simvastatine. Cet effet indésirable doit être pris en compte lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines sous traitement par Cholib.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés au cours d'un traitement par Cholib sont les suivants : augmentation de la créatininémie, infection des voies respiratoires supérieures, augmentation de la numération plaquettaire, gastro-entérite et augmentation du taux d'alanine-aminotransférase.

Liste des effets indésirables

Lors de quatre études cliniques en double aveugle d'une durée de 24 semaines, 1 237 patients ont reçu un traitement associant fénofibrate et simvastatine. Une analyse commune des ces quatre études a démontré que le taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables était de 5,0 % (51 sujets sur 1012) après 12 semaines de traitement par fénofibrate et simvastatine à 145 mg/20 mg par jour, et s'élevait à 1,8 % (4 sujets sur 225) après 12 semaines de traitement par fénofibrate et simvastatine à 145 mg/40 mg par jour.

La liste ci-après indique les effets indésirables apparus en cours de traitement chez les patients traités par l'association fénofibrate et simvastatine, classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

Les effets indésirables de Cholib sont cohérents avec les données disponibles sur ses deux principes actifs : fénofibrate et simvastatine.

La fréquence des effets indésirables est évaluée selon l'échelle suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Effets indésirables observés avec l'administration concomitante de fénofibrate et de simvastatine (Cholib)

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures, gastro-entérite	fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Augmentation de la numération plaquettaire	fréquent
Affections hépatobiliaires	Augmentation du taux d'alanine-aminotransférase	fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Dermatite et eczéma	peu fréquent
Investigations	Augmentation de la créatininémie (voir rubriques 4.3 et 4.4)	très fréquent

Description de certains effets indésirables

Augmentation de la créatininémie : 10 % des patients traités par fénofibrate et simvastatine présentaient une augmentation de la créatinine supérieure à 30 $\mu\text{mol/l}$ par rapport au taux initial, contre 4,4 % pour les patients traités par statines seules. 0,3 % des patients recevant les deux substances présentaient une augmentation de la créatinine cliniquement significative, atteignant des valeurs $\geq 200\ \mu\text{mol/l}$.

Informations supplémentaires sur chacune des substances actives de l'association à dose fixe

La liste ci-après présente les effets indésirables liés à l'utilisation de médicaments contenant de la simvastatine ou du fénofibrate, qui ont été observés au cours d'études cliniques et depuis la mise sur le marché, et susceptibles de survenir avec Cholib. La fréquence est estimée sur la base des informations présentes dans les résumés des caractéristiques du produit concernant la simvastatine et le fénofibrate, disponibles dans l'Union européenne.

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables (fénofibrate)	Effets indésirables (simvastatine)	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Diminution de l'hémoglobine Diminution de la numération des globules blancs		rare
		Anémie	rare
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité		rare
		Anaphylaxie	très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diabète****	fréquence indéterminée
Affections psychiatriques		Insomnie	très rare
		Troubles du sommeil, dont cauchemars, dépression	fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalée		peu fréquent
		Paresthésie, étourdissement, neuropathie périphérique	rare
		Atteinte de la mémoire / Perte de mémoire	rare
		Myasthénie	fréquence indéterminée
Affections oculaires		Vision floue, troubles visuels	Rare
		Myasthénie oculaire	fréquence indéterminée
Affections vasculaires	Thrombo-embolie (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde)*		peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Pneumopathie interstitielle	fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Signes et symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées et flatulences)		fréquent
	Pancréatite*		peu fréquent
		Constipation, dyspepsie	rare
Affections hépatobiliaires	Augmentation du taux de transaminases		fréquent
	Lithiase biliaire		peu fréquent
	Complications de lithiase biliaire (par exemple : cholécystite, cholangite, colique biliaire, etc.)		fréquence indéterminée

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables (fénofibrate)	Effets indésirables (simvastatine)	Fréquence
		Hausse des gamma-glutamyltransférases	rare
		Hépatite/jaunisse Insuffisance hépatique	très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réactions cutanées sévères (par exemple érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, etc.)		fréquence indéterminée
	Hypersensibilité cutanée (exemples : éruption cutanée, prurit, urticaire)		peu fréquent
	Alopécie		rare
	Réactions de photosensibilité		rare
		Syndrome d'hypersensibilité ***	rare
		Eruptions lichénoïdes induites par le médicament	très rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Troubles musculaires (exemples : myalgie, myosite, contractures et faiblesse musculaires)		peu fréquent
	Rhabdomyolyse avec ou sans défaillance rénale (voir rubrique 4.4),		rare
		Myopathie** Myopathie nécrosante à médiation auto-immune (voir rubrique 4.4)	rare
		Tendinopathie	fréquence indéterminée
		Rupture musculaire	très rare
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonction sexuelle		peu fréquent
		Dysfonction érectile	fréquence indéterminée
		Gynécosmastie	très rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie	rare
Investigations	Augmentation du taux d'homocystéine sanguine (voir rubrique 4.4)*****		très fréquent
	Augmentation du taux d'urée sanguine		rare
		Augmentation du taux sanguin de phosphatases alcalines	Rare
		Augmentation du taux sanguin de créatine phosphokinase	Rare

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables (fénofibrate)	Effets indésirables (simvastatine)	Fréquence
		Augmentation du taux d'hémoglobine glyquée	fréquence indéterminée
		Augmentation de la glycémie	fréquence indéterminée

Description de certains effets indésirables

Pancréatite

* Dans l'étude FIELD, un essai randomisé, contrôlé contre placebo et réalisé en double aveugle sur 9795 patients souffrant de diabète de type 2, une augmentation significative des cas de pancréatites a été observée chez les patients recevant du fénofibrate par rapport aux patients recevant le placebo (0,8 % contre 0,5 % ; p=0,031).

Thrombo-embolie

* Dans l'étude FIELD, une augmentation significative de l'incidence des embolies pulmonaires a été observée (0,7 % [32/4900 patients] dans le groupe placebo contre 1,1 % [53/4895 patients] dans le groupe fénofibrate ; p=0,022), ainsi qu'une augmentation non significative des thromboses veineuses profondes (placebo : 1,0 % [48/4900 patients] contre fénofibrate : 1,4 % [67/4895 patients] ; p=0,074).

Myopathie

** Lors d'une étude clinique, des myopathies sont survenues de façon fréquente chez les patients traités à 80 mg/jour par rapport aux patients recevant 20 mg/jour (respectivement 1,0 % contre 0,02 %).

Syndrome d'hypersensibilité

*** Dans de rares cas, un syndrome d'hypersensibilité apparent a été signalé, présentant les caractéristiques suivantes : angioœdème, syndrome de type lupus, pseudo-polyarthrite rhizomélisque, dermatomyosite, vascularite, thrombopénie, éosinophilie, augmentation de la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS), arthrite et arthralgie, urticaire, photosensibilité, fièvre, bouffée congestive, dyspnée et malaise.

Diabète

**** Diabète : Les patients à risque (glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglycérides élevés, hypertension) doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biochimique conformément aux recommandations nationales.

Augmentation du taux sanguin d'homocystéine

***** Dans l'étude FIELD, l'augmentation moyenne du taux sanguin d'homocystéine chez les patients traités par fénofibrate s'élevait à 6,5 µmol/l, et était réversible après l'arrêt du traitement par fénofibrate.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Cholib

Aucun antidote spécifique n'a été identifié. En cas de suspicion d'un surdosage, des soins adaptés et un traitement symptomatique s'imposent.

Fénofibrate

Seuls des cas non vérifiés de surdosage ont été décrits avec le fénofibrate. Dans la majorité des cas, aucun symptôme de surdosage n'a été signalé. Le fénofibrate n'est pas éliminé par hémodialyse.

Simvastatine

Quelques cas de surdosage ont été signalés concernant la simvastatine. La dose maximale prise était de 3,6 g. Aucun patient n'a subi de séquelles. Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage. Dans un tel cas, des soins adaptés et un traitement symptomatique s'imposent.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Substances entraînant une modification des lipides, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en association à d'autres modificateurs des lipides, code ATC : C10BA04

Mécanisme d'action

Fénofibrate

Le fénofibrate est un dérivé de l'acide fibrique dont les effets rapportés sur les paramètres lipidiques chez l'homme sont expliqués par l'activation du récepteur PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alpha).

Par l'activation du PPAR α , le fénofibrate active la lipoprotéine lipase et réduit la production de l'apoprotéine CIII. L'activation du récepteur PPAR α entraîne également une augmentation de la synthèse des apoprotéines AI et AII.

Simvastatine

La simvastatine, une lactone inactive, est hydrolysée dans le foie sous forme bêta-hydroxyacide active, douée d'une puissante activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase (3 hydroxy- 3 méthylglutaryl coenzyme A réductase). Cette enzyme catalyse la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate, étape précoce et limitante de la biosynthèse du cholestérol.

Cholib:

Cholib contient du fénofibrate et de la simvastatine, qui ont des modes d'action différents comme décrits ci-dessus.

Effets pharmacodynamiques

Fénofibrate

Les études relatives au fénofibrate sur des fractions de lipoprotéines indiquent une baisse des taux de LDL-C et de VLDL-C (cholestérol VLDL). Les taux de HDL-C augmentent fréquemment, tandis que les triglycérides LDL et VLDL diminuent. Cela a pour effet global de réduire le taux de lipoprotéines de faible et très faible densité par rapport aux lipoprotéines de haute densité.

Le fénofibrate a également des effets uricosuriques entraînant une baisse d'environ 25 % des taux d'acide urique.

Simvastatine

Il a été démontré que la simvastatine permettait de réduire à la fois les concentrations normales et élevées en LDL-C. Les lipoprotéines de faible densité (LDL) sont formées à partir de lipoprotéines de très basse densité (VLDL), et sont catabolisées principalement par le récepteur LDL de haute affinité. Le mécanisme d'action par lequel la simvastatine fait baisser les LDL peut impliquer à la fois une réduction des concentrations de VLDL-C et une induction des récepteurs LDL, ce qui provoque une diminution de la production du LDL-C et une augmentation de son catabolisme. L'apolipoprotéine B diminue également de façon considérable lors d'un traitement par la simvastatine. En outre, la simvastatine augmente modérément le HDL-C et réduit les TG plasmatiques. Il en résulte une diminution des rapports cholestérol total/HDL-C et LDL-C/HDL-C.

Cholib

Les effets de la simvastatine et du fénofibrate sont complémentaires.

Efficacité et sécurité clinique

Cholib

Quatre essais cliniques pivots ont été menés dans le cadre du programme clinique. Au total, 7 583 sujets atteints de dyslipidémie mixte ont reçu un traitement par statines dans le cadre d'une période de sélection de six semaines. Sur ce total, 2 474 sujets ont été randomisés pour recevoir le traitement pendant 24 semaines, 1 237 sujets recevant un traitement associant fénofibrate et simvastatine et 1 230 une statine en monothérapie, tous les traitements étant administrés le soir.

Type et dose de statine utilisés :

Étude	Traitement par statines – sélection de 6 semaines	Semaines 0 à 12		Semaines 12 à 24	
		Statine en monothérapie	Fénofibrate/simvastatine en association	Statine en monothérapie	Fénofibrate/simvastatine en association
0501	Simvastatine 20 mg	Simvastatine 40 mg	Simvastatine 20 mg	Simvastatine 40 mg	Simvastatine 40 mg
0502	Simvastatine 40 mg	Simvastatine 40 mg	Simvastatine 40 mg	Simvastatine 40 mg	Simvastatine 40 mg
0503	Atorvastatine 10 mg	Atorvastatine 10 mg	Simvastatine 20 mg	Atorvastatine 20 mg	Simvastatine 40 mg
0504	Pravastatine 40 mg	Pravastatine 40 mg	Simvastatine 20 mg	Pravastatine 40 mg	Simvastatine 40 mg

Cholib 145/40

L'étude 0502 a évalué une dose constante de l'association fénofibrate-simvastatine et de la statine de comparaison au cours de la période de 24 semaines réalisée en double aveugle. Le critère d'efficacité principal était la supériorité de l'association fénofibrate 145/simvastatine 40 mg par rapport à la simvastatine 40 mg en termes de baisse du taux de TG et LDL-C et d'augmentation du HDL-C à 12 semaines.

À 12 et 24 semaines, l'association fénofibrate 145 mg/simvastatine 40 mg (F145/S40) s'est avérée supérieure à la simvastatine 40 mg (S40) en termes de baisse du taux de TG et d'augmentation du HDL-C.

L'association F145/S40 n'a démontré sa supériorité par rapport à la S40 en termes de réduction du LDL-C qu'au bout de 24 semaines, passant d'une réduction supplémentaire non significative de 1,2 % à 12 semaines à une réduction statistiquement significative de 7,2 % à 24 semaines.

Pourcentage d'évolution des taux de TG, LDL-C et HDL-C par rapport à l'inclusion à 12 et 24 semaines				
Échantillon complet de sujets d'analyse				
Paramètre lipidique (mmol/l)	Féno 145+Simva 40 (N=221)	Simva 40 (N=219)	Comparaison des traitements*	Valeur p
Après 12 semaines	% d'évolution - Moyenne (ET)			
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
Après 24 semaines	% d'évolution - Moyenne (ET)			
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

*La comparaison des traitements indique : la différence entre les valeurs obtenues par la méthode des moindres carrés pour l'association Féno 145 + Simva 40 et Simva 40, ainsi que l'IC à 95 % correspondant

Les résultats concernant les paramètres biologiques pertinents à 24 semaines sont présentés dans le tableau ci-dessous.

L'association F145/S40 a démontré une supériorité statistiquement significative sur tous les paramètres, à l'exception de l'augmentation de l'ApoA1.

Analyse de covariance du pourcentage d'évolution des taux de CT, cholestérol non HDL, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI et fibrinogène à 24 semaines par rapport à l'inclusion – Échantillon complet de sujets d'analyse					
Paramètre	Groupe de traitement	N	Moyenne (ET)	Comparaison des traitements *	Valeur p
CT (mmol/l)	Féno 145 +	213	-4,95 (18,59)	-6,76 (-10,31 ; -3,20)	<0,001
	Simva 40 Simva 40	203	1,69 (20,45)		
C-non HDL (mmol/l)	Féno 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)	Féno 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)	Féno 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	Féno 145 +	204	-4,93 (41,66)	-8,29 (-15,18 ; -1,39)	0,019
	Simva 40 Simva 40	194	3,08 (26,85)		
Fibrinogène* (g/l)	Féno 145 +	202	-29 (0,04)	-0,30 (-0,41 ; -0,19)	<0,001
	Simva 40 Simva 40	192	0,01 (0,05)		

*La comparaison des traitements indique la différence entre les valeurs obtenues par la méthode des moindres carrés pour l'association Féno 145 + Simva 40 et Simva 40, ainsi que l'IC à 95 % correspondant. ET (écart-type)

Cholib 145/20

L'étude 0501 a évalué 2 doses différentes de l'association fénofibrate-simvastatine en comparaison avec la simvastatine 40 mg sur une période de 24 semaines en double aveugle. Le critère d'efficacité principal était la supériorité de l'association fénofibrate 145/simvastatine 20 mg par rapport à la simvastatine 40 mg en termes de baisse du taux de TG et d'augmentation du HDL-C et la non-infériorité en termes de réduction du LDL-C à 12 semaines.

Pourcentage moyen d'évolution par rapport à l'inclusion à 12 semaines				
Échantillon complet de sujets d'analyse				
Paramètre	Féno 145 + Simva 20 (N=493) Moyenne (ET)	Simva 40 (N=505) Moyenne (ET)	Comparaison des traitements *	Valeur 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)	NA
HDL-C (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88 ; 7,65)	<0,001
CT (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41 ; 3,38)	0,123
C-non HDL (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
Fibrinogène (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40 ; -0,24)	< 0,001

*La comparaison des traitements indique : la différence entre les valeurs obtenues par la méthode des moindres carrés pour l'association Féno 145 + Simva 20 et Simva 40, ainsi que l'IC à 95 % correspondant

Après les 12 premières semaines de traitement, l'association de fénofibrate 145 mg et simvastatine 20 mg a démontré une supériorité par rapport à la simvastatine 40 mg en termes de baisse du taux de TG et d'augmentation du HDL-C, sans toutefois atteindre le critère de non-infériorité concernant le LDL-C. L'association de fénofibrate 145 mg et de simvastatine 20 mg a présenté une supériorité statistiquement significative en termes d'augmentation de l'apoA1 et de baisse du taux de fibrinogène par rapport à la simvastatine 40 mg.

Étude complémentaire

L'étude ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) était un essai randomisé contrôlé contre placebo impliquant 5 518 patients atteints de diabète de type 2 et traités par administration concomitante de fénofibrate et de simvastatine. Le traitement associant fénofibrate et simvastatine n'a établi aucune différence notable par rapport à l'administration de simvastatine en monothérapie dans le critère principal composite d'évaluation des infarctus du myocarde non mortels, des AVC non mortels, et de la mortalité cardiovasculaire (rapport de risque [HR] 0,92 ; 95 % IC 0,79-1,08, p = 0,32 ; réduction du risque absolu : 0,74 %). Dans le sous-groupe prédéfini des patients atteints de dyslipidémie, défini par les personnes présentant le tertile le plus bas de HDL-C (≤ 34 mg/dl ou 0,88 mmol/l) et le tertile le plus élevé de TG (≥ 204 mg/dl ou 2,3 mmol/l) au début de l'étude, la thérapie associant fénofibrate et simvastatine a démontré une réduction relative de 31 % par rapport au traitement par simvastatine en monothérapie pour le critère principal composite d'évaluation (rapport de risque [HR] 0,69 ; 95 % IC 0,49-0,97, p=0,03 ; réduction du risque absolu : 4,95 %). L'analyse d'un autre sous-groupe prédéfini a permis d'identifier une interaction statistiquement significative entre les effets du traitement et le sexe des patients (p=0,01), qui révélait un bénéfice possible en cas de traitement par administration concomitante chez les hommes (p=0,037), mais avec un risque potentiellement plus élevé pour le critère principal chez les femmes traitées par administration concomitante de fénofibrate et simvastatine par rapport à l'administration de simvastatine en monothérapie (p=0,069). Cela n'a pas été observé dans le sous-groupe susmentionné

de patients atteints de dyslipidémie, mais il n'y avait là pas non plus de preuve évidente de bénéfice chez les femmes traitées par administration concomitante de fénofibrate et simvastatine, et un effet potentiellement délétère dans ce sous-groupe ne doit pas être exclu.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Cholib dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique avec dyslipidémie combinée (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les ratios de la moyenne géométrique et les IC à 90 % pour la comparaison de l'ASC, de l'ASC(0-t) et de la C_{max} des métabolites actifs, de l'acide fénofibrique et de la simvastatine acide du comprimé Cholib 145 mg/20 mg contenant l'association à dose fixe et l'administration concomitante et séparée des comprimés de 145 mg de fénofibrate et de 20 mg de simvastatine utilisés dans le cadre du programme clinique étaient tous compris dans l'intervalle de bioéquivalence de 80 à 125 %.

La concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne géométrique de la forme inactive de simvastatine était de 2,7 ng/ml pour l'association à dose fixe Cholib 145 mg/20 mg et de 3,9 ng/ml pour l'administration concomitante et séparée de comprimés de 145 mg de fénofibrate et 20 mg de simvastatine utilisés dans le cadre du programme clinique.

Les ratios de la moyenne géométrique et les IC à 90 % pour la comparaison de l'exposition plasmatique (ASC et ASC(0-t)) à la simvastatine après administration du comprimé d'association à dose fixe Cholib 145 mg/20 mg et après administration concomitante et séparée d'un comprimé de 145 mg de fénofibrate et d'un comprimé de 20 mg de simvastatine utilisés dans le cadre du programme clinique étaient compris dans l'intervalle de bioéquivalence de 80 à 125 %.

Absorption

La concentration plasmatique maximale (C_{max}) du fénofibrate intervient dans les 2 à 4 heures suivant l'administration par voie orale. Chez un même individu, les concentrations plasmatiques sont stables en traitement continu.

Le fénofibrate n'est pas hydrosoluble et doit être pris avec de la nourriture pour faciliter son absorption. L'utilisation de fénofibrate micronisé et de la technologie NanoCrystal® pour la formulation des comprimés de fénofibrate 145 mg améliorent l'absorption.

Contrairement aux précédentes formulations de fénofibrate, la concentration plasmatique maximale et la cinétique globale de cette formulation ne sont pas influencées par l'ingestion de nourriture.

Une étude d'interaction alimentaire de cette formulation des comprimés de fénofibrate 145 mg administrée à des sujets masculins et féminins en bonne santé, à jeun et avec un repas riche en lipides, a indiqué que la cinétique (ASC et C_{max}) de l'acide fénofibrique n'est pas affectée par l'alimentation. Par conséquent, le fénofibrate contenu dans Cholib peut être pris en dehors des repas.

Les études cinétiques consécutives à l'administration d'une dose unique et d'un traitement continu ont montré l'absence d'accumulation du médicament après administrations répétées.

La simvastatine est une lactone inactive, facilement hydrolysée in vivo en un métabolite bêta-hydroxyacide, puissant inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. L'hydrolyse a lieu principalement dans le foie ; le taux d'hydrolyse plasmatique est très faible.

La simvastatine est bien absorbée et subit un très important effet de premier passage hépatique. La captation par le foie dépend du flux sanguin hépatique. Le foie est le principal site d'action de la forme active. Après une dose orale de simvastatine, la disponibilité du métabolite bêta-hydroxyacide au niveau de la circulation systémique s'est avérée être inférieure à 5 % de la dose ingérée. La

concentration plasmatique maximale des inhibiteurs actifs est atteinte environ 1 à 2 heures après la prise de simvastatine. La prise simultanée d'aliments ne modifie pas l'absorption.

Les données pharmacocinétiques d'une dose unique et de doses répétées de simvastatine ont montré l'absence d'accumulation du médicament après administrations répétées.

Distribution

L'acide fénofibrique est fortement lié à l'albumine plasmatique (plus de 99 %).

La liaison aux protéines plasmatiques de la simvastatine et de son métabolite actif est > 95 %.

Biotransformation et élimination

Après administration orale, le fénofibrate est rapidement hydrolysé par les estérases en acide fénofibrique, le métabolite actif. Il est impossible de détecter du fénofibrate inchangé dans le plasma. Le fénofibrate n'est pas un substrat du CYP 3A4. Le métabolisme microsomial hépatique n'est pas impliqué.

Le médicament est excrété essentiellement par voie urinaire. L'élimination du médicament est quasi complète en 6 jours. Le fénofibrate est principalement excrété sous forme d'acide fénofibrique et de son dérivé glucuroconjugué. Chez les patients âgés, la clairance plasmatique apparente totale de l'acide fénofibrique n'est pas modifiée.

Les études cinétiques consécutives à l'administration d'une dose unique et d'un traitement continu ont montré l'absence d'accumulation du médicament après administrations répétées. L'acide fénofibrique n'est pas éliminé par hémodialyse.

Demi-vie plasmatique : la demi-vie d'élimination plasmatique de l'acide fénofibrique est de l'ordre de 20 heures.

La simvastatine est un substrat du CYP 3A4 et du transporteur d'efflux de la BCRP. La simvastatine est activement absorbée dans les hépatocytes via le transporteur OATP1B1. Les principaux métabolites de la simvastatine présents dans le plasma humain sont le bêta-hydroxyacide et quatre autres métabolites actifs. Après une dose orale de simvastatine radioactive chez l'homme, 13 % de la radioactivité sont éliminés dans les urines et 60 % dans les selles dans les 96 heures. La quantité retrouvée dans les selles représente les équivalents du médicament absorbé excrétés par la bile ainsi que le médicament non absorbé. Après injection intraveineuse du métabolite bêta-hydroxyacide, sa demi-vie a été environ de 1,9 heures. En moyenne, seuls 0,3 % de la dose IV ont été éliminés dans les urines sous forme d'inhibiteurs.

Les effets d'une administration répétée de fénofibrate sur les propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique ou de doses multiples de simvastatine ont fait l'objet de deux études à petite échelle (n=12) suivies d'une étude à plus grande échelle (n= 85) chez des sujets sains.

Dans le cadre d'une étude, l'ASC de la simvastatine acide (SVA), le métabolite actif principal de la simvastatine, a été réduite de 42 % (IC à 90 % 24-56 %) en cas d'association d'une dose unique de simvastatine 40 mg avec une administration répétée de fénofibrate 160 mg. Dans l'autre étude (Bergman et al, 2004), l'administration concomitante répétée de simvastatine 80 mg et de fénofibrate 160 mg a réduit de 36 % (IC à 90 % 30-42 %) l'ASC de la SVA. Au cours de l'étude à plus grande échelle, une réduction de 21 % (IC à 90 % 14-27 %) de l'ASC de la SVA a été observée après l'administration concomitante répétée de simvastatine 40 mg et de fénofibrate 145 mg le soir. Ce résultat n'était pas significativement différent de la réduction de 29 % (IC à 90 % 22-35 %) de l'ASC de la SVA observée lors d'une administration concomitante à 12 heures d'intervalle : simvastatine 40 mg le soir et fénofibrate 145 mg le matin.

L'effet éventuel du fénofibrate sur d'autres métabolites actifs de la simvastatine n'a pas été étudié.

Le mécanisme d'interaction exact est inconnu. Les données cliniques disponibles n'ont pas indiqué de différence significative en termes de réduction du LDL-C par rapport à la simvastatine en monothérapie lorsque le LDL-C est contrôlé lors de la mise en place du traitement.

L'administration répétée de simvastatine 40 ou 80 mg, la dose la plus élevée autorisée, n'a pas affecté les concentrations plasmatiques d'acide fénofibrique à l'état d'équilibre.

Populations particulières

Les porteurs de l'allèle c.521T>C du gène SLCO1B1 présentent une activité OATP1B1 réduite. L'exposition moyenne (ASC) au principal métabolite actif, la simvastatine acide, est de 120 % chez les porteurs hétérozygotes de l'allèle C (CT) et de 221 % chez les porteurs homozygotes (CC) par rapport à celle des patients présentant le génotype le plus courant (TT). L'allèle C apparaît chez 18 % de la population européenne. Chez les patients présentant un polymorphisme SLCO1B1, il existe un risque d'exposition accrue à la simvastatine, pouvant entraîner une augmentation du risque de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucun essai préclinique sur l'association à dose fixe de Cholib n'a été réalisé.

Fénofibrate

Des études de toxicité aiguë n'ont pas apporté d'informations majeures sur la toxicité spécifique du fénofibrate.

Dans le cadre d'une étude non clinique de 3 mois au cours de laquelle des rats ont reçu une dose orale d'acide fénofibrique, le métabolite actif du fénofibrate, des signes de toxicité au niveau des muscles squelettiques (en particulier pour les myofibres de type I à contraction lente) et de dégénérescence cardiaque, ou encore d'anémie et de perte de poids ont été observés à des niveaux d'exposition ≥ 50 fois l'exposition humaine pour la toxicité squelettique et > 15 fois pour la cardiomyotoxicité.

Des cas d'ulcères réversibles et d'érosion des voies gastro-intestinales ont été observés chez des chiens traités pendant 3 mois à une exposition environ 7 fois supérieure à celle de l'ASC clinique.

Les études de mutagénicité du fénofibrate ont donné des résultats négatifs.

Chez le rat et la souris, des études de carcinogénicité ont révélé des tumeurs hépatiques qui ont été attribuées à une prolifération des peroxyosomes. Ces manifestations sont spécifiques des petits rongeurs et n'ont pas été observées chez d'autres espèces animales. Ceci est sans conséquence pour l'utilisation thérapeutique chez l'homme.

Des études chez la souris, le rat et le lapin n'ont mis en évidence aucun effet tératogène. Des effets embryotoxiques ont été observés à des doses aux environs de celles de la toxicité maternelle. Une prolongation de la période de gestation et des difficultés durant la mise bas ont été observées à des doses élevées.

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé dans les études non cliniques de toxicité reproductive concernant le fénofibrate. Néanmoins, des cas d'hypospermie, de vacuolisation testiculaire et d'immaturité ovarienne ont été observés dans une étude de toxicité de l'administration d'acide fénofibrique à doses répétées chez le chiot.

Simvastatine

Sur la base des études animales classiques de pharmacodynamie, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de carcinogénicité, le patient n'encourt aucun autre risque que ceux liés au mécanisme pharmacologique. Aux doses maximales tolérées à la fois chez le rat et le lapin, la simvastatine n'a entraîné aucune malformation fœtale, et n'a eu aucun effet sur la fertilité, la reproduction ou le développement néonatal.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Hydroxyanisole butylé (E320)
Lactose monohydraté
Laurilsulfate de sodium
Amidon de maïs pré-gélatinisé
Docusate de sodium
Sucrose
Acide citrique monohydraté (E330)
Hypromellose (E464)
Crospovidone (E1202)
Stéarate de magnésium (E572)
Cellulose microcristalline silicifiée (incluant cellulose microcristalline et silice colloïdale anhydre)
Acide ascorbique (E300)

Pelliculage :

Alcool poly(vinyle), partiellement hydrolysé (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553b)
Lécithine de soja (E322)
Gomme xanthane (E415)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Jaune orangé S (E110)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 30 et 90 comprimés pelliculés sous forme de plaquettes (aluminium/aluminium) thermoformées (alu/alu).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irlande

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 août 2013
Date du dernier renouvellement: 16 mai 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cholib 145 mg/40 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 145 mg de fénofibrate et 40 mg de simvastatine.

Excipient(s) à effet notoire :

Un comprimé pelliculé contient 194,7 mg de lactose (monohydraté), 145 mg de sucrose et 0,8 mg de lécithine de soja (E322).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé de couleur rouge brique, de forme ovale, biconvexe, avec des bords biseautés et portant l'inscription 145/40 sur une face. Les dimensions du diamètre sont approximativement de 19,3 x 9,3 mm et le poids du comprimé est d'environ 840 mg.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cholib est indiqué en complément d'un régime alimentaire et de la pratique d'une activité physique chez les patients adultes à haut risque cardiovasculaire présentant une dyslipidémie mixte, afin de réduire le taux de triglycérides et d'augmenter le taux de HDL-C lorsque le taux de cholestérol LDL-C est déjà contrôlé par la simvastatine en monothérapie avec la même dose.

4.2 Posologie et mode d'administration

Avant d'envisager un traitement par Cholib, les causes secondaires de l'hyperlipidémie, telles que le diabète de type 2 non contrôlé, l'hypothyroïdie, le syndrome néphrotique, la dysprotéïnémie, une affection hépatique obstructive, un traitement médicamenteux (œstrogènes oraux, ...) ou l'abus d'alcool doivent être traités de manière adéquate. Il convient également d'instaurer des mesures hygiéno-diététiques visant à réduire le cholestérol et les triglycérides ; ces mesures devront être maintenues pendant la durée du traitement.

Posologie

La posologie recommandée est d'un comprimé par jour. La consommation de jus de pamplemousse est à éviter (voir rubrique 4.5).

La réponse au traitement doit être surveillée par détermination des taux sériques des lipides (cholestérol total [CT], LDL-C, triglycérides [TG]).

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Il est recommandé d'appliquer la posologie usuelle, sauf en cas d'insuffisance rénale associée à un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min/1,73 m², où Cholib est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

Patients souffrant d'une insuffisance rénale

Cholib est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée à sévère, associée à un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min/1,73 m² (voir rubrique 4.3).

Cholib doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère associée à un débit de filtration glomérulaire compris entre 60 et 89 ml/min/1,73 m² (voir rubrique 4.4).

Patients souffrant d'une insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été réalisée sur l'utilisation de Cholib chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique. Par conséquent, Cholib est contre-indiqué chez cette population (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

Cholib est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans (voir rubrique 4.3).

Thérapie concomitante

Chez les patients prenant des médicaments contenant de l'elbasvir et du grazoprévir de façon concomitante avec Cholib, la dose de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour. (Voir rubriques 4.4 et 4.5)

Mode d'administration

Chaque comprimé doit être avalé entier avec un verre d'eau. Les comprimés ne doivent pas être écrasés ni mâchés. Ils peuvent être pris pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux principes actifs, aux arachides, au soja ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir aussi la rubrique 4.4)
- Réaction connue de photoallergie ou de phototoxicité au cours d'un traitement par les fibrates ou le kétoprofène
- Affection hépatique évolutive ou élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques
- Affection connue de la vésicule biliaire
- Pancréatite aiguë ou chronique, à l'exception d'une pancréatite aiguë due à une hypertriglycéridémie sévère
- Insuffisance rénale modérée à sévère (débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 ml/min/1,73 m²)
- Administration concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (agents qui multiplient l'aire sous la courbe par 5 ou plus) (ex. itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, anti-protéases du VIH [ex. nelfinavir], bocéprévir, télaprévir, érythromycine, clarithromycine, télithromycine, néfazodone et médicaments contenant du cobicistat) (voir rubriques 4.4 et 4.5)
- Administration concomitante de gemfibrozil, ciclosporine ou danazol (voir rubriques 4.4 et 4.5)
- Administration concomitante de glécaprévir, pibrentasvir, elbasvir ou grazoprévir (voir rubrique 4.5)
- Population pédiatrique (patients âgés de moins de 18 ans)
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6)
- Antécédents personnels de myopathie et/ou de rhabdomyolyse sous statine et/ou fibrate, ou élévation confirmée du taux de créatine-phosphokinase au-delà de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) lors d'un traitement antérieur par une statine (voir rubrique 4.4)
- Administration concomitante d'amiodarone, de vérapamil, d'amlodipine ou de diltiazem (voir rubrique 4.5)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Muscle

Une atteinte des muscles squelettiques, incluant de rares cas de rhabdomyolyse associés ou non à une insuffisance rénale, a été rapportée lors de l'administration d'hypolipidémiants tels que les fibrates et les statines. Le risque de myopathie lié aux statines et aux fibrates est corrélé à la dose de chaque substance et au type de fibrate.

Fonction réduite des protéines de transport

L'exposition systémique à la simvastatine peut être augmentée en cas de fonction réduite des protéines de transport hépatiques OATP et par conséquent le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est augmenté. Une fonction réduite peut être due à une inhibition liée à une interaction médicamenteuse (p. ex. ciclosporine) ou survenir chez des patients porteurs du génotype SLCO1B1 c.521T>C.

Les patients porteurs de l'allèle du gène SLCO1B1 (c.521T>C) codant une protéine OATP1B1 moins active présentent une exposition systémique accrue à la simvastatine et un plus grand risque de myopathie. Le risque de myopathie liée à une forte dose (80 mg) de simvastatine est d'environ 1 % en général, sans test génétique. Selon les résultats de l'essai SEARCH, les porteurs homozygotes de l'allèle C (également appelés CC) traités avec une dose de 80 mg présentent un risque de myopathie de 15 % sur un an, contre un risque de 1,5 % chez les porteurs hétérozygotes de l'allèle C (CT). Le risque correspondant est de 0,3 % chez les patients présentant le génotype le plus courant (TT) (voir rubrique 5.2).

Myopathie nécrosante à médiation immune (IMNM)

De rares cas de myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM), une forme de myopathie auto-immune, ont été signalés avec l'utilisation de statines. L'IMNM se caractérise par : une faiblesse musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par statines ; une présence d'anticorps anti-HMG CoA réductase ; une biopsie musculaire mettant en évidence une myopathie nécrosante ; et une amélioration avec la prise d'immunosuppresseurs. Des tests complémentaires neuromusculaires et sérologiques peuvent s'avérer nécessaires. Un traitement par immunosuppresseurs peut être nécessaire. Le risque d'IMNM doit être sérieusement évalué avant d'instaurer un traitement avec une autre statine. Si un traitement avec une autre statine est instauré, surveiller les signes et symptômes d'IMNM.

Mesures permettant de réduire le risque de myopathie due à des interactions médicamenteuses

Le risque de toxicité musculaire peut être augmenté si Cholib est administré en association avec un autre fibraté, une statine, l'acide nicotinique, l'acide fusidique ou avec d'autres substances spécifiques (pour les interactions spécifiques, voir la rubrique 4.5). Si un traitement associant Cholib et l'acide nicotinique (niacine) ou des médicaments contenant de l'acide nicotinique à des doses susceptibles d'influer sur le taux des lipides (≥ 1 g/jour) est envisagé, le rapport bénéfice-risque doit être soigneusement évalué. Il convient également d'assurer une surveillance étroite de tout signe ou symptôme de douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire, notamment au cours des premiers mois du traitement et à chaque augmentation de la posologie de l'un des médicaments.

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse augmente de façon significative si la simvastatine est utilisée en association avec des puissants inhibiteurs du (CYP) 3A4 (voir rubriques 4.3 et 4.5).

La simvastatine est un substrat du transporteur d'efflux de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs de la BCRP (tels que l'elbasvir et le grazoprévir) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de simvastatine et un risque accru de myopathie. Par conséquent, un ajustement posologique de la simvastatine doit être envisagé en fonction de la dose prescrite. L'administration concomitante d'elbasvir et de grazoprévir avec la simvastatine n'a pas été étudiée. Cependant, la dose de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour chez les patients recevant de façon concomitante des médicaments contenant de l'elbasvir ou du grazoprévir (voir rubrique 4.5).

Le risque de myopathie est augmenté par les taux élevés de l'activité inhibitrice de la HMG CoA réductase dans le plasma (c'est-à-dire un taux élevé de simvastatine et de simvastatine acide), qui peuvent être en partie dus à des interactions médicamenteuses qui interfèrent avec le métabolisme de la simvastatine et/ou des voies de transport (voir rubrique 4.5).

Cholib et l'acide fusidique ne doivent pas être administrés de manière concomitante. Des cas de rhabdomyolyse (à l'issue parfois fatale) ont été rapportés chez les patients recevant une statine en association avec de l'acide fusidique (voir rubrique 4.5). Chez les patients nécessitant absolument un traitement systémique par acide fusidique, l'administration de statine doit être interrompue pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Le patient doit être averti de consulter immédiatement un médecin en cas de symptômes de sensibilité, de douleur ou de faiblesse musculaire.

Le traitement par statine peut être repris sept jours après la dernière dose d'acide fusidique. Dans les cas exceptionnels nécessitant un traitement systémique prolongé par acide fusidique, par exemple pour le traitement d'infections graves, la nécessité d'une administration concomitante de Cholib et d'acide fusidique doit être évaluée au cas par cas et effectuée sous étroite surveillance médicale.

Mesure de la créatine-phosphokinase

La créatine-phosphokinase ne doit pas être mesurée à la suite d'une activité physique intense ou dans une situation susceptible d'entraîner son augmentation, car cela rend l'interprétation des résultats plus difficile. Si le taux initial de créatine kinase présente une élévation significative ($> 5 \times \text{LSN}$), il doit à nouveau être mesuré dans les 5 à 7 jours suivants pour confirmer le résultat.

Avant le traitement

Tous les patients débutant le traitement ou dont la dose de simvastatine va être augmentée doivent être informés du risque de myopathie et encouragés à signaler rapidement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquée.

Il convient d'être prudent avec les patients présentant des facteurs de prédisposition à la rhabdomyolyse. Afin d'établir une valeur de référence initiale, le taux de créatine kinase doit être mesuré avant le début du traitement dans les situations suivantes :

- Personnes âgées ≥ 65 ans
- Personnes de sexe féminin
- Atteinte de la fonction rénale
- Hypothyroïdie non contrôlée
- Hypoalbuminémie
- Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires
- Antécédents de toxicité musculaire avec des statines ou des fibrates
- Abus d'alcool

Dans de tels cas, il convient d'évaluer le rapport bénéfice-risque du traitement et une surveillance clinique est recommandée.

Afin d'établir une valeur de référence initiale, les taux de créatine-phosphokinase doivent être mesurés et il est recommandé d'effectuer une surveillance clinique.

Si un patient a déjà souffert de troubles musculaires sous fibrate ou statine, il convient d'être prudent en débutant un traitement avec un autre médicament de la même classe. Si le taux initial de créatine-phosphokinase présente une élévation significative ($> 5 \times \text{LSN}$), le traitement ne doit pas être initié.

S'il existe d'autres raisons de suspecter une myopathie, le traitement doit être interrompu.

Le traitement par Cholib doit être interrompu temporairement quelques jours avant toute intervention chirurgicale majeure programmée et en cas de situations médicale ou chirurgicale majeure.

Troubles hépatiques

Une augmentation des taux de transaminases a été observée chez certains patients sous traitement par simvastatine ou fénofibrate. Dans la majorité des cas, ces augmentations étaient transitoires, mineures et asymptomatiques, et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement.

Les taux de transaminases doivent être contrôlés avant le début du traitement, tous les 3 mois durant les 12 premiers mois de traitement et régulièrement par la suite. Une attention particulière sera portée aux patients développant une augmentation des taux de transaminases. Le traitement devra être interrompu en cas d'augmentation des taux d'aspartate-aminotransférase (ASAT), aussi appelée glutamate oxaloacétique transaminase (SGOT), et des taux d'alanine-aminotransférase (ALAT), aussi appelée glutamate pyruvate transaminase (SGPT), au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale.

En cas de symptômes indiquant une hépatite (exemple : ictère, prurit) et de confirmation de ce diagnostic par des examens de laboratoire, le traitement par Cholib doit être interrompu.

Cholib doit être utilisé avec prudence chez les patients consommant des quantités importantes d'alcool.

Pancréatite

Des cas de pancréatite ont été rapportés chez des patients sous traitement par fénofibrate (voir rubriques 4.3 et 4.8). Ceci pourrait être lié à un manque d'efficacité chez les patients présentant une hypertriglycémie sévère, ou à un effet direct du médicament, ou secondaire à l'obstruction du canal cholédoque par des lithiases ou de la boue biliaire.

Fonction rénale

Cholib est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique 4.3).

Cholib doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère associée à un débit de filtration glomérulaire compris entre 60 et 89 ml/min/1,73 m² voir rubrique 4.2).

Des élévations réversibles de la créatinine sérique ont été observées chez des patients sous traitement par fénofibrate en monothérapie ou associée à des statines. Les élévations de la créatinine sérique restaient généralement stables dans le temps, un traitement de longue durée ne semblant pas entraîner de nouvelle augmentation de la créatinine sérique. Celle-ci tend à retrouver son niveau initial à l'interruption du traitement.

Au cours des essais cliniques, 10 % des patients traités par l'association fénofibrate et simvastatine présentaient une augmentation de la créatinine supérieure à 30 µmol/l par rapport au taux initial, contre 4,4 % pour les patients traités par statine seule. 0,3 % des patients recevant un traitement combiné présentaient une augmentation de la créatinine cliniquement significative, atteignant des valeurs > 200 µmol/l.

Si le taux de créatinine dépasse de 50 % la limite supérieure de la normale, le traitement doit être interrompu. Il est recommandé de contrôler le taux de créatinine pendant les 3 premiers mois du traitement et régulièrement par la suite.

Pneumopathie interstitielle

Des cas de pneumopathie interstitielle ont été observés avec l'utilisation de certaines statines et du fénofibrate, en particulier dans le cadre de traitements de longue durée (voir rubrique 4.8). Les signes cliniques peuvent inclure une dyspnée, une toux non productive et une détérioration de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion de pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par Cholib doit être interrompu.

Diabète

Certaines données semblent indiquer que les statines provoquent une augmentation de la glycémie et peuvent, chez certains patients présentant un risque élevé de diabète, entraîner une hyperglycémie nécessitant une prise en charge du diabète. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire avec le traitement par statines, et ne constitue donc pas un motif d'interruption de ce traitement. Les patients à risque (glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/ m², triglycérides élevés, hypertension) doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

Événements thromboemboliques veineux

Dans l'étude FIELD, une augmentation significative de l'incidence des embolies pulmonaires a été observée (0,7 % dans le groupe placebo contre 1,1 % dans le groupe fénofibrate ; $p = 0,022$), ainsi qu'une augmentation non significative des thromboses veineuses profondes (placebo : 1,0 % [48/4900 patients] contre fénofibrate : 1,4 % [67/4895] ; $p = 0,074$). Le risque accru de thrombose veineuse pourrait être lié à l'augmentation du taux d'homocystéine, l'un des facteurs de risque de la thrombose, et à d'autres facteurs non identifiés. La pertinence clinique de cette hypothèse est incertaine. Il convient donc d'être prudent avec les patients présentant des antécédents d'embolie pulmonaire.

Myasthénie

Dans quelques cas, il a été rapporté que les statines induisaient de novo ou aggravaient une myasthénie préexistante ou une myasthénie oculaire (voir rubrique 4.8). CHOLIB doit être arrêté en cas d'aggravation des symptômes. Des récurrences ont été rapportées lorsque la même statine ou une statine différente a été (ré)administrée.

Excipients

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas d'intolérance héréditaire au galactose, de déficit en lactase Lapp ou de malabsorption du glucose/galactose.

En raison de la présence de sucrose, ce médicament ne doit pas être administré en cas d'intolérance héréditaire au fructose, de malabsorption du glucose/galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Cholib.

Interactions liées aux traitements en monothérapie

Inhibiteurs du CYP 3A4

La simvastatine est un substrat du cytochrome P450 3A4.

Plusieurs mécanismes peuvent contribuer à des interactions éventuelles avec les inhibiteurs de la HMG CoA réductase. Les médicaments ou produits de phytothérapie qui inhibent certaines enzymes (ex. : CYP3A4) et/ou les voies de transport (ex. : OATP1B) peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de la simvastatine et de la simvastatine acide, et cela peut entraîner un risque plus élevé de myopathie ou de rhabdomyolyses.

Les inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 augmentent le risque de myopathie et de rhabdomyolyse, car ils accroissent la concentration de l'activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase dans le plasma au cours du traitement par simvastatine. Ces inhibiteurs incluent l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les anti-protéases du VIH (par exemple le nelfinavir), le cobicistat et le néfazodone.

Toute association avec l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole, les anti-protéases du VIH (par exemple le nelfinavir), le cobicistat, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine et le néfazodone est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Si le traitement par itraconazole, kétoconazole, posaconazole, érythromycine, clarithromycine ou télithromycine est inévitable, l'utilisation de Cholib doit être interrompue pendant toute la durée du traitement. Il convient de faire preuve de prudence en cas d'association de Cholib avec d'autres inhibiteurs moins puissants du CYP 3A4, tels que : le fluconazole, le vérapamil ou le diltiazem (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Consultez les informations de prescription de tous les médicaments utilisés de façon concomitante pour vous renseigner sur leurs interactions éventuelles avec la simvastatine et/ou les altérations potentielles des enzymes ou transporteurs et les ajustements possibles de la dose et de la posologie.

Danazol

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse peut augmenter si du danazol est administré en association avec la simvastatine. La dose quotidienne de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg chez les patients recevant du danazol. Par conséquent, l'association de Cholib avec le danazol est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Ciclosporine

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse peut augmenter en cas d'administration concomitante de ciclosporine et de simvastatine. Bien que le mécanisme ne soit pas totalement compris à ce jour, il a été démontré que la ciclosporine entraîne une augmentation de l'exposition plasmatique (Aire sous la courbe) de lasimvastatine acide, sans doute due en partie à l'inhibition du CYP 3A4 et du transporteur OATP-1B1. Dans la mesure où la dose quotidienne de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg chez les patients recevant de la ciclosporine, l'association de Cholib avec la ciclosporine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Amiodarone, amlodipine, diltiazem et vérapamil

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse augmente en cas d'administration concomitante d'amiodarone, d'amlodipine, de diltiazem ou de vérapamil et d'une dose quotidienne de simvastatine de 40 mg.

Lors d'une étude clinique, une myopathie a été observée chez 6 % des patients recevant de la simvastatine 80 mg et de l'amiodarone, contre 0,4 % chez les patients recevant uniquement de la simvastatine 80 mg.

L'administration concomitante d'amlodipine et de simvastatine a multiplié par 1,6 l'exposition plasmatique de la simvastatine acide.

L'administration concomitante de diltiazem et de simvastatine a multiplié par 2,7 l'exposition plasmatique de la simvastatine acide, vraisemblablement en raison de l'inhibition du CYP 3A4.

L'administration concomitante de vérapamil et de simvastatine a multiplié par 2,3 l'exposition plasmatique de la simvastatine acide, vraisemblablement en partie en raison de l'inhibition du CYP 3A4.

La dose quotidienne de Cholib ne doit donc pas dépasser 145 mg/20 mg chez les patients recevant de l'amiodarone, de l'amlodipine, du diltiazem ou du vérapamil.

Inhibiteurs de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP)

L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs de la BCRP (tels que l'elbasvir et le grazoprévir) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de simvastatine et un risque accru de myopathie (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Autres statines et fibrates

Le gemfibrozil multiplie l'ASC de la simvastatine acide par 1,9, ce qui pourrait être dû à une inhibition du processus de glucuroconjugaison. Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse augmente de façon significative si le gemfibrozil est utilisé en association avec la simvastatine. Le risque de rhabdomyolyse est également accru en cas d'association avec d'autres fibrates ou statines. Par conséquent, l'association de Cholib avec du gemfibrozil, d'autres fibrates ou statines est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Niacine (acide nicotinique)

Des cas de myopathie/rhabdomyolyse ont été observés en cas d'administration concomitante de statines et d'acide nicotinique (niacine) à des doses susceptibles de modifier le taux des lipides (≥ 1 g/jour). Il convient de noter que l'acide nicotinique et les statines utilisées seules peuvent provoquer des myopathies.

Si un traitement combinant Cholib et de l'acide nicotinique (niacine) ou des médicaments contenant de l'acide nicotinique à des doses susceptibles d'influer sur le taux des lipides (≥ 1 g/jour) est envisagé, le rapport bénéfice-risque doit être soigneusement évalué. Il convient également d'assurer une surveillance étroite de tout signe ou symptôme de douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire, notamment au cours des premiers mois du traitement et à chaque augmentation du dosage de l'un des médicaments.

Acide fusidique

Le risque de myopathie, notamment de rhabdomyolyse, peut augmenter en cas d'administration concomitante d'un traitement systémique par acide fusidique et de statines. Leur administration concomitante peut accroître les concentrations plasmatiques des deux médicaments. Le mécanisme de cette interaction (pharmacodynamique et/ou pharmacocinétique) reste inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (à l'issue parfois fatale) ont été signalés chez des patients recevant cette association.

Si un traitement par acide fusidique est nécessaire, le traitement par Cholib doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. (Voir également rubrique 4.4).

Jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse est un inhibiteur du CYP 3A4. La prise simultanée de grandes quantités de jus de pamplemousse (plus d'1 litre par jour) et de simvastatine a multiplié par 7 l'exposition plasmatique de la simvastatine acide. La prise de 240 ml de jus de pamplemousse le matin et de simvastatine le soir a également multiplié par 1,9 l'exposition plasmatique de la simvastatine acide. Par conséquent, il convient d'éviter de consommer du jus de pamplemousse durant le traitement par Cholib.

Colchicine

Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été observés avec l'administration concomitante de colchicine et de simvastatine chez des patients souffrant d'insuffisance rénale. Il est donc recommandé d'assurer une surveillance clinique de ces patients en cas d'administration de colchicine et de Cholib.

Antagonistes de la vitamine K

Le fénofibrate et la simvastatine renforcent les effets des antagonistes de la vitamine K et peuvent accroître le risque de saignement. Il est recommandé de réduire d'un tiers le dosage de ces anticoagulants oraux en début de traitement, puis de procéder à un ajustement progressif de la posologie en fonction des résultats de l'INR (International Normalised Ratio). L'INR doit être déterminé avant de commencer le traitement par Cholib, puis de manière fréquente en début de traitement afin de s'assurer que l'INR ne présente aucune modification significative. Lorsque l'INR semble stable, il peut être surveillé à intervalles réguliers selon les recommandations usuelles applicables aux patients sous anticoagulants oraux. En cas de modification des dosages ou d'interruption du traitement par Cholib, il convient de répéter l'ensemble de la procédure. Aucune corrélation n'a été établie entre un traitement avec Cholib et des saignements chez les patients ne prenant pas d'anticoagulants.

Glitazones

Quelques cas de réductions paradoxales réversibles du HDL-C ont été observés dans le cadre d'une association du fénofibrate avec des glitazones. Il est donc recommandé de surveiller le taux de HDL-C si Cholib est administré en association avec une glitazone, et d'arrêter l'un des traitements si le taux de HDL-C est trop bas.

Rifampicine

La rifampicine est un puissant inducteur du CYP 3A4 qui interfère avec le métabolisme de la simvastatine. Les patients qui commencent un traitement de longue durée par la rifampicine (par exemple en cas de tuberculose) peuvent avoir une baisse d'efficacité de la simvastatine. Chez des volontaires sains, l'exposition plasmatique de la simvastatine acide est diminuée de 93 % dans le cadre d'une administration concomitante de rifampicine.

Effets sur les propriétés pharmacocinétiques d'autres médicaments

Le fénofibrate et la simvastatine ne sont ni des inducteurs ni des inhibiteurs du CYP 3A4. Cholib ne devrait donc pas affecter les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par les cytochromes CYP 3A4.

Le fénofibrate et la simvastatine ne font pas partie des inhibiteurs du CYP 2D6, du CYP 2E1 ou du CYP 1A2. Le fénofibrate est un inhibiteur faible à modéré du CYP 2C9 et un inhibiteur faible du CYP 2C19 et du CYP 2A6.

Les patients traités simultanément avec Cholib et des médicaments métabolisés par les cytochromes CYP 2C19, CYP 2A6 ou plus particulièrement CYP 2C9 possédant un index thérapeutique étroit doivent faire l'objet d'une surveillance renforcée. Il est également recommandé d'adapter la posologie de ces médicaments si nécessaire.

Interaction entre la simvastatine et le fénofibrate

Les effets d'une administration répétée de fénofibrate sur les propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique ou de doses multiples de simvastatine ont fait l'objet de deux études à petite échelle (n=12) suivies d'une étude à plus grande échelle (n= 85) chez des sujets sains.

Dans le cadre d'une étude, l'ASC de la simvastatine acide (SVA), un métabolite actif principal de la simvastatine, a été réduite de 42 % (IC à 90 %, 24-56 %) en cas d'association d'une dose unique de simvastatine 40 mg avec une administration répétée de fénofibrate 160 mg. Dans l'autre étude (Bergman et al, 2004), l'administration concomitante répétée de simvastatine 80 mg et de fénofibrate 160 mg a réduit de 36 % (IC à 90 %, 30-42 %) l'ASC de la SVA. Au cours de l'étude à plus grande échelle, une réduction de 21 % (IC à 90 %, 14-27 %) de l'ASC de la SVA a été observée après l'administration concomitante répétée de simvastatine 40 mg et de fénofibrate 145 mg le soir. Ce résultat n'était pas significativement différent de la réduction de 29 % (IC à 90 %, 22-35 %) de l'ASC de la SVA observée lors d'une administration concomitante à 12 heures d'intervalle : simvastatine 40 mg le soir et fénofibrate 145 mg le matin.

L'effet éventuel du fénofibrate sur d'autres métabolites actifs de la simvastatine n'a pas été étudié.

Le mécanisme d'interaction exact est inconnu. Les données cliniques disponibles n'ont pas indiqué de différence significative en termes de réduction du LDL-C par rapport à la simvastatine en monothérapie lorsque le LDL-C est contrôlé lors de la mise en place du traitement.

L'administration répétée de simvastatine 40 ou 80 mg, la dose la plus élevée autorisée, n'a pas affecté les concentrations plasmatiques d'acide fénofibrique à l'état d'équilibre.

Le tableau ci-dessous résume les recommandations en termes d'interactions avec d'autres substances (voir aussi les rubriques 4.2 et 4.3).

Substances entrant en interaction	Recommandations de prescription
Inhibiteurs puissants du CYP 3A4 : Itraconazole Kétoconazole Fluconazole Posaconazole Érythromycine Clarithromycine Télithromycine Anti-protéases du VIH (exemple : nelfinavir) Néfazodone Cobicistat	Contre-indiquées avec Cholib
Danazol Ciclosporine	Contre-indiquées avec Cholib
Gemfibrozil, autres statines et fibrates	Contre-indiquées avec Cholib

Substances entrant en interaction	Recommandations de prescription
Amiodarone Vérapamil Diltiazem Amlodipine	Contre-indiquées avec Cholib 145 mg/40 mg
Elbasvir Grazoprévir	Contre-indiquées avec Cholib 145 mg/40 mg
Glécaprévir Pibrentasvir	Contre-indiquées avec le Cholib
Niacine (acide nicotinique) ≥ 1 g/jour	À éviter avec Cholib, sauf si le rapport bénéfice/risque est favorable. Surveiller chez les patients tout signe et symptôme de douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire
Acide fusidique	Les patients doivent être surveillés attentivement. Une interruption temporaire du traitement par Cholib peut être envisagée
Jus de pamplemousse	À éviter avec Cholib
Antagonistes de la vitamine K	Ajuster la dose de ces anticoagulants oraux en fonction des résultats de l'INR
Glitazones	Surveiller le HDL-C et arrêter l'un des traitements (glitazone ou Cholib) si le HDL-C est trop bas

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Cholib

La simvastatine est contre-indiquée pendant la grossesse (voir ci-après). Par conséquent, Cholib est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Fénofibrate

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du fénofibrate chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets toxiques sur l'embryon à des doses correspondant à celles de la toxicité maternelle (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Par conséquent, le fénofibrate ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque.

Simvastatine

La simvastatine est contre-indiquée pendant la grossesse. La sécurité n'a pas été établie chez la femme enceinte. La prise de simvastatine pendant la grossesse peut entraîner chez le fœtus une réduction du taux de mévalonate, un précurseur dans la biosynthèse du cholestérol. La simvastatine ne doit donc pas être utilisée pendant la grossesse, ni en cas de désir ou de suspicion de grossesse. Le traitement par simvastatine doit être interrompu pendant la durée de la grossesse ou jusqu'à ce que l'absence de grossesse ait été vérifiée.

Allaitement

Il n'y a pas de données sur le passage du fénofibrate, de la simvastatine et/ou de leurs métabolites dans le lait maternel. Par conséquent, Cholib est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Des effets réversibles sur la fertilité ont été observés chez l'animal (voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de données cliniques sur la fertilité en cas d'utilisation de Cholib.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le fénofibrate n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

De rares cas d'étourdissements ont été signalés après la mise sur le marché de la simvastatine. Cet effet indésirable doit être pris en compte lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines sous traitement par Cholib.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés au cours d'un traitement par Cholib sont les suivants : augmentation de la créatininémie, infection des voies respiratoires supérieures, augmentation de la numération plaquettaire, gastro-entérite et augmentation du taux d'alanine-aminotransférase.

Liste des effets indésirables

Lors de quatre études cliniques en double aveugle d'une durée de 24 semaines, 1 237 patients ont reçu un traitement associant fénofibrate et simvastatine. Une analyse commune des ces quatre études a démontré que le taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables était de 5,0 % (51 sujets sur 1012) après 12 semaines de traitement par fénofibrate et simvastatine à 145 mg/20 mg par jour, et s'élevait à 1,8 % (4 sujets sur 225) après 12 semaines de traitement par fénofibrate et simvastatine à 145 mg/40 mg par jour.

La liste ci-après indique les effets indésirables apparus en cours de traitement chez les patients traités par l'association fénofibrate et simvastatine, classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

Les effets indésirables de Cholib sont cohérents avec les données disponibles sur ses deux principes actifs : fénofibrate et simvastatine.

La fréquence des effets indésirables est évaluée selon l'échelle suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Effets indésirables observés avec l'administration concomitante de fénofibrate et de simvastatine (Cholib)

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures, gastro-entérite	fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Augmentation de la numération plaquettaire	fréquent
Affections hépatobiliaires	Augmentation du taux d'alanine-aminotransférase	fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Dermatite et eczéma	peu fréquent
Investigations	Augmentation de la créatininémie (voir rubriques 4.3 et 4.4)	très fréquent

Description de certains effets indésirables

Augmentation de la créatininémie : 10 % des patients traités par fénofibrate et simvastatine présentaient une augmentation de la créatinine supérieure à 30 $\mu\text{mol/l}$ par rapport au taux initial, contre 4,4 % pour les patients traités par statines seules. 0,3 % des patients recevant les deux substances présentaient une augmentation de la créatinine cliniquement significative, atteignant des valeurs $\geq 200\ \mu\text{mol/l}$.

Informations supplémentaires sur chacune des substances actives de l'association à dose fixe

La liste ci-après présente les effets indésirables liés à l'utilisation de médicaments contenant de la simvastatine ou du fénofibrate, qui ont été observés au cours d'études cliniques et depuis la mise sur le marché, et susceptibles de survenir avec Cholib. La fréquence est estimée sur la base des informations

présentes dans les résumés des caractéristiques du produit concernant la simvastatine et le fénofibrate, disponibles dans l'Union européenne.

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables (fénofibrate)	Effets indésirables (simvastatine)	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Diminution de l'hémoglobine Diminution de la numération des globules blancs		rare
		Anémie	rare
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité		rare
		Anaphylaxie	très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diabète****	fréquence indéterminée
Affections psychiatriques		Insomnie	très rare
		Troubles du sommeil, dont cauchemars, dépression	fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalée		peu fréquent
		Paresthésie, étourdissement, neuropathie périphérique	rare
		Atteinte de la mémoire/Perte de mémoire	rare
		Myasthénie	fréquence indéterminée
Affections oculaires		Vision floue, troubles visuels	Rare
		Myasthénie oculaire	fréquence indéterminée
Affections vasculaires	Thrombo-embolie (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde)*		peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Pneumopathie interstitielle	fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Signes et symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées et flatulences)		fréquent
	Pancréatite*		peu fréquent
		Constipation, dyspepsie	rare
Affections hépatobiliaires	Augmentation du taux de transaminases		fréquent
	Lithiase biliaire		peu fréquent
	Complications de lithiase biliaire (par exemple : cholécystite, cholangite, colique biliaire, etc.)		fréquence indéterminée
		Hausse des gamma-glutamyltransférases	rare
		Hépatite/jaunisse Insuffisance hépatique	très rare

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables (fénofibrate)	Effets indésirables (simvastatine)	Fréquence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réactions cutanées sévères (par exemple érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, etc.)		fréquence indéterminée
	Hypersensibilité cutanée (exemples : éruption cutanée, prurit, urticaire)		peu fréquent
	Alopécie		rare
	Réactions de photosensibilité		rare
		Syndrome d'hypersensibilité ***	rare
		Eruptions lichénoïdes induites par le médicament	très rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Troubles musculaires (exemples : myalgie, myosite, contractures et faiblesse musculaires)		peu fréquent
	Rhabdomyolyse avec ou sans défaillance rénale (voir rubrique 4.4),		rare
		Myopathie** Myopathie nécrosante à médiation auto-immune (voir rubrique 4.4)	rare
		Tendinopathie	fréquence indéterminée
		Rupture musculaire	très rare
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonction sexuelle		peu fréquent
		Dysfonction érectile	fréquence indéterminée
		Gynécomastie	très rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie	rare
Investigations	Augmentation du taux d'homocystéine sanguine (voir rubrique 4.4)*****		très fréquent
	Augmentation du taux d'urée sanguine		rare
		Augmentation du taux sanguin de phosphatases alcalines	Rare
		Augmentation du taux sanguin de créatine phosphokinase	Rare
		Augmentation du taux d'hémoglobine glyquée	fréquence indéterminée
		Augmentation de la glycémie	fréquence indéterminée

Description de certains effets indésirables

Pancréatite

* Dans l'étude FIELD, un essai randomisé, contrôlé contre placebo et réalisé en double aveugle sur 9795 patients souffrant de diabète de type 2, une augmentation significative des cas de pancréatites a été observée chez les patients recevant du fénofibrate par rapport aux patients recevant le placebo (0,8 % contre 0,5 % ; p=0,031).

Thrombo-embolie

* Dans l'étude FIELD, une augmentation significative de l'incidence des embolies pulmonaires a été observée (0,7 % [32/4900 patients] dans le groupe placebo contre 1,1 % [53/4895 patients] dans le groupe fénofibrate ; p=0,022), ainsi qu'une augmentation non significative des thromboses veineuses profondes (placebo : 1,0 % [48/4900 patients] contre fénofibrate : 1,4 % [67/4895 patients] ; p=0,074).

Myopathie

** Lors d'une étude clinique, des myopathies sont survenues de façon fréquente chez les patients traités à 80 mg/jour par rapport aux patients recevant 20 mg/jour (respectivement 1,0 % contre 0,02 %).

Syndrome d'hypersensibilité

*** Dans de rares cas, un syndrome d'hypersensibilité apparent a été signalé, présentant les caractéristiques suivantes : angioœdème, syndrome de type lupus, pseudo-polyarthrite rhizomélisque, dermatomyosite, vascularite, thrombopénie, éosinophilie, augmentation de la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS), arthrite et arthralgie, urticaire, photosensibilité, fièvre, bouffée congestive, dyspnée et malaise.

Diabète

**** Diabète : Les patients à risque (glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglycérides élevés, hypertension) doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biochimique conformément aux recommandations nationales.

Augmentation du taux sanguin d'homocystéine

***** Dans l'étude FIELD, l'augmentation moyenne du taux sanguin d'homocystéine chez les patients traités par fénofibrate s'élevait à 6,5 µmol/l, et était réversible après l'arrêt du traitement par fénofibrate.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Cholib

Aucun antidote spécifique n'a été identifié. En cas de suspicion d'un surdosage, des soins adaptés et un traitement symptomatique s'imposent.

Fénofibrate

Seuls des cas non vérifiés de surdosage ont été décrits avec le fénofibrate. Dans la majorité des cas, aucun symptôme de surdosage n'a été signalé. Le fénofibrate n'est pas éliminé par hémodialyse.

Simvastatine

Quelques cas de surdosage ont été signalés concernant la simvastatine. La dose maximale prise était de 3,6 g. Aucun patient n'a subi de séquelles. Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage. Dans un tel cas, des soins adaptés et un traitement symptomatique s'imposent.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Substances entraînant une modification des lipides, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en association à d'autres modificateurs des lipides, code ATC : C10BA04

Mécanisme d'action

Fénofibrate

Le fénofibrate est un dérivé de l'acide fibrique dont les effets rapportés sur les paramètres lipidiques chez l'homme sont expliqués par l'activation du récepteur PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alpha).

Par l'activation du PPAR α , le fénofibrate active la lipoprotéine lipase et réduit la production de l'apoprotéine CIII. L'activation du récepteur PPAR α entraîne également une augmentation de la synthèse des apoprotéines AI et AII.

Simvastatine

La simvastatine, une lactone inactive, est hydrolysée dans le foie sous forme bêta-hydroxyacide active, douée d'une puissante activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase (3 hydroxy- 3 méthylglutaryl coenzyme A réductase). Cette enzyme catalyse la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate, étape précoce et limitante de la biosynthèse du cholestérol.

Cholib:

Cholib contient du fénofibrate et de la simvastatine, qui ont des modes d'action différents comme décrits ci-dessus.

Effets pharmacodynamiques

Fénofibrate

Les études relatives au fénofibrate sur des fractions de lipoprotéines indiquent une baisse des taux de LDL-C et de VLDL-C (cholestérol VLDL). Les taux de HDL-C augmentent fréquemment, tandis que les triglycérides LDL et VLDL diminuent. Cela a pour effet global de réduire le taux de lipoprotéines de faible et très faible densité par rapport aux lipoprotéines de haute densité.

Le fénofibrate a également des effets uricosuriques entraînant une baisse d'environ 25 % des taux d'acide urique.

Simvastatine

Il a été démontré que la simvastatine permettait de réduire à la fois les concentrations normales et élevées en LDL-C. Les lipoprotéines de faible densité (LDL) sont formées à partir de lipoprotéines de très basse densité (VLDL), et sont catabolisées principalement par le récepteur LDL de haute affinité. Le mécanisme d'action par lequel la simvastatine fait baisser les LDL peut impliquer à la fois une réduction des concentrations de VLDL-C et une induction des récepteurs LDL, ce qui provoque une diminution de la production du LDL-C et une augmentation de son catabolisme. L'apolipoprotéine B diminue également de façon considérable lors d'un traitement par la simvastatine. En outre, la simvastatine augmente modérément le HDL-C et réduit les TG plasmatiques. Il en résulte une diminution des rapports cholestérol total/HDL-C et LDL-C/HDL-C.

Cholib

Les effets de la simvastatine et du fénofibrate sont complémentaires.

Efficacité et sécurité clinique

Cholib

Quatre essais cliniques pivots ont été menés dans le cadre du programme clinique. Au total, 7 583 sujets atteints de dyslipidémie mixte ont reçu un traitement par statines dans le cadre d'une période de sélection de six semaines. Sur ce total, 2 474 sujets ont été randomisés pour recevoir le traitement pendant 24 semaines, 1 237 sujets recevant un traitement associant fénofibrate et simvastatine et 1 230 une statine en monothérapie, tous les traitements étant administrés le soir.

Type et dose de statine utilisés :

Étude	Traitement par statines – sélection de 6 semaines	Semaines 0 à 12		Semaines 12 à 24	
		Statine en monothérapie	Fénofibrate/simvastatine en association	Statine en monothérapie	Fénofibrate/simvastatine en association
0501	Simvastatine 20 mg	Simvastatine 40 mg	Simvastatine 20 mg	Simvastatine 40 mg	Simvastatine 40 mg
0502	Simvastatine 40 mg	Simvastatine 40 mg	Simvastatine 40 mg	Simvastatine 40 mg	Simvastatine 40 mg
0503	Atorvastatine 10 mg	Atorvastatine 10 mg	Simvastatine 20 mg	Atorvastatine 20 mg	Simvastatine 40 mg
0504	Pravastatine 40 mg	Pravastatine 40 mg	Simvastatine 20 mg	Pravastatine 40 mg	Simvastatine 40 mg

Cholib 145/40

L'étude 0502 a évalué une dose constante de l'association fénofibrate-simvastatine et de la statine de comparaison au cours de la période de 24 semaines réalisée en double aveugle. Le critère d'efficacité principal était la supériorité de l'association fénofibrate 145/simvastatine 40 mg par rapport à la simvastatine 40 mg en termes de baisse du taux de TG et LDL-C et d'augmentation du HDL-C à 12 semaines.

À 12 et 24 semaines, l'association fénofibrate 145 mg/simvastatine 40 mg (F145/S40) s'est avérée supérieure à la simvastatine 40 mg (S40) en termes de baisse du taux de TG et d'augmentation du HDL-C.

L'association F145/S40 n'a démontré sa supériorité par rapport à la S40 en termes de réduction du LDL-C qu'au bout de 24 semaines, passant d'une réduction supplémentaire non significative de 1,2 % à 12 semaines à une réduction statistiquement significative de 7,2 % à 24 semaines.

Pourcentage d'évolution des taux de TG, LDL-C et HDL-C par rapport à l'inclusion à 12 et 24 semaines				
Échantillon complet de sujets d'analyse				
Paramètre lipidique (mmol/l)	Féno 145+Simva 40 (N=221)	Simva 40 (N=219)	Comparaison des traitements*	Valeur p
Après 12 semaines	% d'évolution - Moyenne (ET)			
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
Après 24 semaines	% d'évolution - Moyenne (ET)			
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

*La comparaison des traitements indique : la différence entre les valeurs obtenues par la méthode des moindres carrés pour l'association Féno 145 + Simva 40 et Simva 40, ainsi que l'IC à 95 % correspondant

Les résultats concernant les paramètres biologiques pertinents à 24 semaines sont présentés dans le tableau ci-dessous.

L'association F145/S40 a démontré une supériorité statistiquement significative sur tous les paramètres, à l'exception de l'augmentation de l'ApoA1.

Analyse de covariance du pourcentage d'évolution des taux de CT, cholestérol non HDL, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI et fibrinogène à 24 semaines par rapport à l'inclusion – Échantillon complet de sujets d'analyse					
Paramètre	Groupe de traitement	N	Moyenne (ET)	Comparaison des traitements *	Valeur p
CT (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)		
C-non HDL (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)		
Fibrinogène* (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)		

*La comparaison des traitements indique la différence entre les valeurs obtenues par la méthode des moindres carrés pour l'association Féno 145 + Simva 40 et Simva 40, ainsi que l'IC à 95 % correspondant. ET (écart-type)

Cholib 145/20

L'étude 0501 a évalué 2 doses différentes de l'association fénofibrate-simvastatine en comparaison avec la simvastatine 40 mg sur une période de 24 semaines en double aveugle. Le critère d'efficacité principal était la supériorité de l'association fénofibrate 145/simvastatine 20 mg par rapport à la simvastatine 40 mg en termes de baisse du taux de TG et d'augmentation du HDL-C et la non-infériorité en termes de réduction du LDL-C à 12 semaines.

Pourcentage moyen d'évolution par rapport à l'inclusion à 12 semaines				
Échantillon complet de sujets d'analyse				
Paramètre	Féno 145 + Simva 20 (N=493) Moyenne (ET)	Simva 40 (N=505) Moyenne (ET)	Comparaison des traitements *	Valeur 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)	NA
HDL-C (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88 ; 7,65)	<0,001
CT (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41 ; 3,38)	0,123
C-non HDL (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
Fibrinogène (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40 ; -0,24)	< 0,001

*La comparaison des traitements indique : la différence entre les valeurs obtenues par la méthode des moindres carrés pour l'association Féno 145 + Simva 20 et Simva 40, ainsi que l'IC à 95 % correspondant

Après les 12 premières semaines de traitement, l'association de fénofibrate 145 mg et simvastatine 20 mg a démontré une supériorité par rapport à la simvastatine 40 mg en termes de baisse du taux de TG et d'augmentation du HDL-C, sans toutefois atteindre le critère de non-infériorité concernant le LDL-C. L'association de fénofibrate 145 mg et de simvastatine 20 mg a présenté une supériorité statistiquement significative en termes d'augmentation de l'apoA1 et de baisse du taux de fibrinogène par rapport à la simvastatine 40 mg.

Étude complémentaire

L'étude ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) était un essai randomisé contrôlé contre placebo impliquant 5 518 patients atteints de diabète de type 2 et traités par administration concomitante de fénofibrate et de simvastatine. Le traitement associant fénofibrate et simvastatine n'a établi aucune différence notable par rapport à l'administration de simvastatine en monothérapie dans le critère principal composite d'évaluation des infarctus du myocarde non mortels, des AVC non mortels, et de la mortalité cardiovasculaire (rapport de risque [HR] 0,92 ; 95 % IC 0,79-1,08, $p = 0,32$; réduction du risque absolu : 0,74 %). Dans le sous-groupe prédéfini des patients atteints de dyslipidémie, défini par les personnes présentant le tertile le plus bas de HDL-C (≤ 34 mg/dl ou 0,88 mmol/l) et le tertile le plus élevé de TG (≥ 204 mg/dl ou 2,3 mmol/l) au début de l'étude, la thérapie associant fénofibrate et simvastatine a démontré une réduction relative de 31 % par rapport au traitement par simvastatine en monothérapie pour le critère principal composite d'évaluation (rapport de risque [HR] 0,69 ; 95 % IC 0,49-0,97, $p=0,03$; réduction du risque absolu : 4,95 %). L'analyse d'un autre sous-groupe prédéfini a permis d'identifier une interaction statistiquement significative entre les effets du traitement et le sexe des patients ($p=0,01$), qui révélait un bénéfice possible en cas de traitement par administration concomitante chez les hommes ($p=0,037$), mais avec un risque potentiellement plus élevé pour le critère principal chez les femmes traitées par administration concomitante de fénofibrate et simvastatine par rapport à l'administration de

simvastatine en monothérapie ($p=0,069$). Cela n'a pas été observé dans le sous-groupe susmentionné de patients atteints de dyslipidémie, mais il n'y avait là pas non plus de preuve évidente de bénéfice chez les femmes traitées par administration concomitante de fénofibrate et simvastatine, et un effet potentiellement délétère dans ce sous-groupe ne doit pas être exclu.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Cholib dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique avec dyslipidémie combinée (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les ratios de la moyenne géométrique et les IC à 90 % pour la comparaison de l'ASC, de l'ASC(0-t) et de la C_{max} de l'acide fénofibrique, de la simvastatine et de la simvastatine acide de l'administration du comprimé en association à dose fixe Cholib 145 mg/40 mg et l'administration concomitante et séparée d'un comprimé de 145 mg de fénofibrate et d'un comprimé de 40 mg de simvastatine utilisés dans le cadre du programme clinique étaient tous compris dans l'intervalle de bioéquivalence de 80 à 125 %.

Absorption

La concentration plasmatique maximale (C_{max}) du fénofibrate intervient dans les 2 à 4 heures suivant l'administration par voie orale. Chez un même individu, les concentrations plasmatiques sont stables en traitement continu.

Le fénofibrate n'est pas hydrosoluble et doit être pris avec de la nourriture pour faciliter son absorption. L'utilisation de fénofibrate micronisé et de la technologie NanoCrystal® pour la formulation des comprimés de fénofibrate 145 mg améliorent l'absorption.

Contrairement aux précédentes formulations de fénofibrate, la concentration plasmatique maximale et la cinétique globale de cette formulation ne sont pas influencées par l'ingestion de nourriture.

Une étude d'interaction alimentaire de cette formulation des comprimés de fénofibrate 145 mg administrée à des sujets masculins et féminins en bonne santé, à jeun et avec un repas riche en lipides, a indiqué que la cinétique (ASC et C_{max}) de l'acide fénofibrique n'est pas affectée par l'alimentation. Par conséquent, le fénofibrate contenu dans Cholib peut être pris en dehors des repas.

Les études cinétiques consécutives à l'administration d'une dose unique et d'un traitement continu ont montré l'absence d'accumulation du médicament après administrations répétées.

La simvastatine est une lactone inactive, facilement hydrolysée in vivo en un métabolite bêta-hydroxyacide, puissant inhibiteur de l'HMG-CoA réductase. L'hydrolyse a lieu principalement dans le foie ; le taux d'hydrolyse plasmatique est très faible.

La simvastatine est bien absorbée et subit un très important effet de premier passage hépatique. La captation par le foie dépend du flux sanguin hépatique. Le foie est le principal site d'action de la forme active. Après une dose orale de simvastatine, la disponibilité du métabolite bêta-hydroxyacide au niveau de la circulation systémique s'est avérée être inférieure à 5 % de la dose ingérée. La concentration plasmatique maximale des inhibiteurs actifs est atteinte environ 1 à 2 heures après la prise de simvastatine. La prise simultanée d'aliments ne modifie pas l'absorption.

Les données pharmacocinétiques d'une dose unique et de doses répétées de simvastatine ont montré l'absence d'accumulation du médicament après administrations répétées.

Distribution

L'acide fénofibrique est fortement lié à l'albumine plasmatique (plus de 99 %).

La liaison aux protéines plasmatiques de la simvastatine et de son métabolite actif est > 95 %.

Biotransformation et élimination

Après administration orale, le fénofibrate est rapidement hydrolysé par les estérases en acide fénofibrique, le métabolite actif. Il est impossible de détecter du fénofibrate inchangé dans le plasma. Le fénofibrate n'est pas un substrat du CYP 3A4. Le métabolisme microsomial hépatique n'est pas impliqué.

Le médicament est excrété essentiellement par voie urinaire. L'élimination du médicament est quasi complète en 6 jours. Le fénofibrate est principalement excrété sous forme d'acide fénofibrique et de son dérivé glucuroconjugué. Chez les patients âgés, la clairance plasmatique apparente totale de l'acide fénofibrique n'est pas modifiée.

Les études cinétiques consécutives à l'administration d'une dose unique et d'un traitement continu ont montré l'absence d'accumulation du médicament après administrations répétées. L'acide fénofibrique n'est pas éliminé par hémodialyse.

Demi-vie plasmatique : la demi-vie d'élimination plasmatique de l'acide fénofibrique est de l'ordre de 20 heures.

La simvastatine est un substrat du CYP 3A4 et du transporteur d'efflux de la BCRP. La simvastatine est activement absorbée dans les hépatocytes via le transporteur OATP1B1. Les principaux métabolites de la simvastatine présents dans le plasma humain sont le bêta-hydroxyacide et quatre autres métabolites actifs. Après une dose orale de simvastatine radioactive chez l'homme, 13 % de la radioactivité sont éliminés dans les urines et 60 % dans les selles dans les 96 heures. La quantité retrouvée dans les selles représente les équivalents du médicament absorbé excrétés par la bile ainsi que le médicament non absorbé. Après injection intraveineuse du métabolite bêta-hydroxyacide, sa demi-vie a été environ de 1,9 heures. En moyenne, seuls 0,3 % de la dose IV ont été éliminés dans les urines sous forme d'inhibiteurs.

Les effets d'une administration répétée de fénofibrate sur les propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique ou de doses multiples de simvastatine ont fait l'objet de deux études à petite échelle (n=12) suivies d'une étude à plus grande échelle (n= 85) chez des sujets sains.

Dans le cadre d'une étude, l'ASC de la simvastatine acide (SVA), le métabolite actif principal de la simvastatine, a été réduite de 42 % (IC à 90 % 24-56 %) en cas d'association d'une dose unique de simvastatine 40 mg avec une administration répétée de fénofibrate 160 mg. Dans l'autre étude (Bergman et al, 2004), l'administration concomitante répétée de simvastatine 80 mg et de fénofibrate 160 mg a réduit de 36 % (IC à 90 % 30-42 %) l'ASC de la SVA. Au cours de l'étude à plus grande échelle, une réduction de 21 % (IC à 90 % 14-27 %) de l'ASC de la SVA a été observée après l'administration concomitante répétée de simvastatine 40 mg et de fénofibrate 145 mg le soir. Ce résultat n'était pas significativement différent de la réduction de 29 % (IC à 90 % 22-35 %) de l'ASC de la SVA observée lors d'une administration concomitante à 12 heures d'intervalle : simvastatine 40 mg le soir et fénofibrate 145 mg le matin.

L'effet éventuel du fénofibrate sur d'autres métabolites actifs de la simvastatine n'a pas été étudié.

Le mécanisme d'interaction exact est inconnu. Les données cliniques disponibles n'ont pas indiqué de différence significative en termes de réduction du LDL-C par rapport à la simvastatine en monothérapie lorsque le LDL-C est contrôlé lors de la mise en place du traitement.

L'administration répétée de simvastatine 40 ou 80 mg, la dose la plus élevée autorisée, n'a pas affecté les concentrations plasmatiques d'acide fénofibrique à l'état d'équilibre.

Populations particulières

Les porteurs de l'allèle c.521T>C du gène SLCO1B1 présentent une activité OATP1B1 réduite. L'exposition moyenne (ASC) au principal métabolite actif, la simvastatine acide, est de 120 % chez les porteurs hétérozygotes de l'allèle C (CT) et de 221 % chez les porteurs homozygotes (CC) par rapport à celle des patients présentant le génotype le plus courant (TT). L'allèle C apparaît chez 18 % de la

population européenne. Chez les patients présentant un polymorphisme SLCO1B1, il existe un risque d'exposition accrue à la simvastatine, pouvant entraîner une augmentation du risque de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucun essai préclinique sur l'association à dose fixe de Cholib n'a été réalisé.

Fénofibrate

Des études de toxicité aiguë n'ont pas apporté d'informations majeures sur la toxicité spécifique du fénofibrate.

Dans le cadre d'une étude non clinique de 3 mois au cours de laquelle des rats ont reçu une dose orale d'acide fénofibrique, le métabolite actif du fénofibrate, des signes de toxicité au niveau des muscles squelettiques (en particulier pour les myofibres de type I à contraction lente) et de dégénérescence cardiaque, ou encore d'anémie et de perte de poids ont été observés à des niveaux d'exposition ≥ 50 fois l'exposition humaine pour la toxicité squelettique et > 15 fois pour la cardiomyotoxicité.

Des cas d'ulcères réversibles et d'érosion des voies gastro-intestinales ont été observés chez des chiens traités pendant 3 mois à une exposition environ 7 fois supérieure à celle de l'ASC clinique.

Les études de mutagénicité du fénofibrate ont donné des résultats négatifs.

Chez le rat et la souris, des études de carcinogénicité ont révélé des tumeurs hépatiques qui ont été attribuées à une prolifération des peroxyosomes. Ces manifestations sont spécifiques des petits rongeurs et n'ont pas été observées chez d'autres espèces animales. Ceci est sans conséquence pour l'utilisation thérapeutique chez l'homme.

Des études chez la souris, le rat et le lapin n'ont mis en évidence aucun effet tératogène. Des effets embryotoxiques ont été observés à des doses aux environs de celles de la toxicité maternelle. Une prolongation de la période de gestation et des difficultés durant la mise bas ont été observées à des doses élevées.

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé dans les études non cliniques de toxicité reproductive concernant le fénofibrate. Néanmoins, des cas d'hypospermie, de vacuolisation testiculaire et d'immaturité ovarienne ont été observés dans une étude de toxicité de l'administration d'acide fénofibrique à doses répétées chez le chiot.

Simvastatine

Sur la base des études animales classiques de pharmacodynamie, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de carcinogénicité, le patient n'encourt aucun autre risque que ceux liés au mécanisme pharmacologique. Aux doses maximales tolérées à la fois chez le rat et le lapin, la simvastatine n'a entraîné aucune malformation fœtale, et n'a eu aucun effet sur la fertilité, la reproduction ou le développement néonatal.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Hydroxyanisole butylé (E320)
Lactose monohydraté
Laurilsulfate de sodium
Amidon de maïs pré-gélatinisé
Docusate de sodium

Sucrose
Acide citrique monohydraté (E330)
Hypromellose (E464)
Crospovidone (E1202)
Stéarate de magnésium (E572)
Cellulose microcristalline silicifiée (incluant cellulose microcristalline et silice colloïdale anhydre)
Acide ascorbique (E300)

Pelliculage :

Alcool poly(vinyle), partiellement hydrolysé (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553b)
Lécithine de soja (E322)
Gomme xanthane (E415)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 30 et 90 comprimés pelliculés sous forme de plaquettes (aluminium/aluminium) thermoformées (alu/alu).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irlande

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/866/003-004

EU/1/13/866/006

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 août 2013
Date du dernier renouvellement: 16 mai 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de six mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cholib 145 mg/20 mg comprimés pelliculés
fénofibrate/simvastatine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 145 mg de fénofibrate et 20 mg de simvastatine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient : lactose, sucrose, lécithine de soja (E322), jaune orangé S (E110).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS
NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL
Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR
LE MARCHÉ**

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irlande

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/866/001 10 comprimés pelliculés
EU/1/13/866/002 30 comprimés pelliculés
EU/1/13/866/005 90 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cholib 145 mg/20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE BARRE 2D

<Code barre 2D portant l'identifiant unique inclus.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES HUMAINES

< CP: {nombre} [code produit]
SN: {nombre} [numéro de série]
NN: {nombre} [numéro national de remboursement or autre numéro national identifiant le produit]>

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cholib 145 mg/20 mg comprimés
fénofibrate/simvastatine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viartis

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cholib 145 mg/40 mg comprimés pelliculés
fénofibrate/simvastatine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 145 mg de fénofibrate et 40 mg de simvastatine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient : lactose, sucrose, lécithine (issue de l'huile de soja (E322))

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irlande

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/866/003 10 comprimés pelliculés
EU/1/13/866/004 30 comprimés pelliculés
EU/1/13/866/006 90 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cholib 145 mg/40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE BARRE 2D

<Code barre 2D portant l'identifiant unique inclus.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES HUMAINES

< CP: {nombre} [code produit]
SN: {nombre} [numéro de série]
NN: {nombre} [numéro national de remboursement or autre numéro national identifiant le produit]>

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cholib 145 mg/40 mg comprimés
fénofibrate/simvastatine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viartis

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Cholib 145 mg/20 mg comprimés pelliculés

fénofibrate/simvastatine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Cholib et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cholib
3. Comment prendre Cholib
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Cholib
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Cholib et dans quel cas est-il utilisé ?

Cholib contient deux principes actifs : le fénofibrate (qui appartient à la classe des « fibrates ») et la simvastatine (qui appartient à la classe des « statines »). Tous deux sont utilisés pour diminuer le taux du cholestérol total, du « mauvais » cholestérol (LDL-C) et des corps gras, appelés triglycérides, dans le sang. De plus, ils améliorent tous deux le taux de « bon » cholestérol (HDL-C).

Que dois-je savoir concernant le cholestérol et les triglycérides?

Le cholestérol est l'une des graisses présentes dans votre sang. Votre cholestérol total est constitué principalement de cholestérol LDL et de cholestérol HDL.

Le cholestérol LDL est souvent appelé «mauvais» cholestérol, parce qu'il peut s'accumuler sur les parois de vos artères et former une plaque. Avec le temps, la formation de cette plaque peut entraîner une obstruction de vos artères.

Le cholestérol HDL est souvent appelé «bon» cholestérol, parce qu'il empêche le «mauvais» cholestérol de s'accumuler dans les artères et parce qu'il protège des maladies cardiaques.

Les triglycérides sont une autre catégorie de graisses présentes dans le sang. Ils peuvent augmenter le risque d'avoir des problèmes cardiaques.

Chez la plupart des personnes, il n'y a pas, dans un premier temps de signe clinique lié à un problème de cholestérol ou de triglycérides. Votre médecin peut mesurer votre taux de lipides par une simple analyse de sang. Consultez votre médecin régulièrement pour surveiller votre taux de lipides.

Cholib est utilisé chez l'adulte présentant un risque élevé de problèmes de type crise cardiaque et accident vasculaire cérébral et des taux sanguins élevés de 2 types de graisses (triglycérides et LDL-C). Il est administré afin d'abaisser le taux de triglycérides et d'augmenter le bon cholestérol

(HDL-C) à des patients dont le mauvais cholestérol (LDL-C) est déjà contrôlé par une dose de 20 mg de simvastatine seule.

Vous devez continuer à suivre un régime pauvre en graisses et à appliquer d'autres mesures (notamment activité physique, perte de poids) lors du traitement avec Cholib.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cholib ?

Ne prenez jamais Cholib :

- Si vous êtes allergique au fénofibrate ou à la simvastatine ou à l'un des autres composants contenus dans Cholib (mentionnés dans la rubrique 6)
- Si vous êtes allergique aux arachides, à l'huile d'arachide, à la lécithine de soja, ou toutes substances dérivées
- Si vous prenez d'autres médicaments, si vous avez manifesté une réaction allergique ou subi une lésion cutanée suite à une exposition au soleil ou aux rayons UV (ces médicaments contiennent d'autres fibrates, ainsi qu'une substance anti-inflammatoire appelée « kétoprofène »)
- Si vous souffrez de troubles du foie ou de la vésicule biliaire
- Si vous souffrez d'une pancréatite (inflammation du pancréas provoquant une douleur abdominale), qui ne résulte pas d'un taux élevé de graisses dans le sang
- Si vous souffrez de troubles rénaux modérés ou sévères
- Si vous présentez des antécédents de problèmes musculaires au cours d'un traitement destiné à faire baisser le taux de graisse dans le sang à l'aide des substances actives de ce médicament ou d'autres statines (atorvastatine, pravastatine ou rosuvastatine) ou de fibrates (bézafibrate ou gemfibrozil)
- Si vous prenez déjà l'un des médicaments suivants :
 - o danazol (hormone de synthèse utilisée pour traiter l'endométriose)
 - o ciclosporine (médicament souvent utilisé chez les patients ayant subi une greffe d'organe)
 - o itraconazole, kétoconazole, fluconazole ou posaconazole (médicaments utilisés dans le traitement des infections fongiques)
 - o anti-protéases du VIH tels que l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir et le saquinavir (médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH et le SIDA)
 - o cobicistat (médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH)
 - o glécaprévir ou pibrentasvir (utilisés dans le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C)
 - o érythromycine, clarithromycine ou télithromycine (médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes)
 - o néfazodone (médicament utilisé dans le traitement de la dépression)
- Si vous êtes déjà traité (et continuerez de l'être) avec :
 - o un fibrate (.par exemple le gemfibrozil)
 - o une statine (médicaments utilisés principalement pour réduire le taux de graisses dans le sang, comme l'atorvastatine et la simvastatine)
- Si vous avez moins de 18 ans
- Si vous êtes enceinte ou vous allaitez

Ne prenez pas Cholib si l'une de ces situations vous concerne. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Avertissements et précautions :

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Cholib si :

- vous êtes atteint d'hypothyroïdie (insuffisance de sécrétion de la glande thyroïde)
- vous devez prochainement subir une opération chirurgicale. Il vous faudra peut-être interrompre la prise de Cholib provisoirement.
- vous avez une forte consommation d'alcool (plus de 21 unités (210 ml) d'alcool pur par semaine)

- vous ressentez une douleur dans la poitrine et un essoufflement. Ce sont peut-être des signes d'un caillot sanguin dans les poumons (embolie pulmonaire).
- vous souffrez d'une maladie pulmonaire grave
- vous souffrez d'une pathologie rénale
- vous ou l'un de vos proches êtes atteints d'un problème musculaire qui concerne plusieurs membres de votre famille
- vous prenez ou avez pris ou reçu au cours des 7 jours précédents un médicament appelé acide fusidique (médicament contre les infections bactériennes) vous prenez des agents antiviraux contre l'hépatite C tels que l'elbasvir ou le grazoprévir (utilisés dans le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C)
- vous avez ou avez eu une myasthénie (maladie accompagnée d'une faiblesse musculaire générale, pouvant parfois toucher les muscles utilisés pour respirer) ou une myasthénie oculaire (maladie provoquant une faiblesse musculaire au niveau des yeux), car les statines peuvent parfois aggraver ces affections ou entraîner leur apparition (voir rubrique 4).

Si l'une de ces situations vous concerne, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser Cholib. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Prévenez également votre médecin ou votre pharmacien si vous avez une faiblesse musculaire constante. Des examens complémentaires et un traitement peuvent être nécessaires pour la diagnostiquer et la traiter.

Votre médecin devra prescrire un test sanguin avant de commencer votre traitement avec Cholib. Cela permettra de vérifier l'état de votre foie.

Votre médecin pourra également vous demander d'effectuer des tests sanguins afin de vérifier l'état de votre foie après le début du traitement avec Cholib.

Pendant la durée du traitement avec ce médicament, votre médecin vous surveillera régulièrement si vous êtes atteint de diabète ou que vous risquez de développer un diabète. Vous pourrez être considéré comme sujet à risque si vous présentez un taux élevé de sucre ou de graisse dans le sang, si vous êtes en surpoids ou si vous avez une pression artérielle élevée.

Votre médecin pourra prescrire un test sanguin afin de vérifier votre état musculaire avant et pendant le traitement.

Enfants et adolescents

Cholib ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Cholib:

Il est très important d'informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, ou si vous êtes susceptible de prendre d'autres médicaments. Cela concerne également les médicaments obtenus sans ordonnance et à base de plantes.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- o danazol (hormone de synthèse utilisée pour traiter l'endométriose)
- o ciclosporine (médicament souvent utilisé chez les patients ayant subi une greffe d'organe)
- o itraconazole, kétoconazole, fluconazole ou posaconazole (médicaments utilisés dans le traitement des infections fongiques)
- o anti-protéases du VIH tels que l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir et le saquinavir (médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH et le SIDA)
- o cobicistat (médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH)
- o glécaprévir ou pibrentasvir (utilisés dans le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C)

- o érythromycine, clarithromycine ou télichromycine (médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes)
- o néfazodone (médicament utilisé dans le traitement de la dépression)
- o fibrates (par exemple le fénofibrate et le gemfibrozil)
- o statines (par exemple l'atorvastatine et la simvastatine)

Ne prenez pas Cholib si l'une de ces situations vous concerne. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

En particulier, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants (la prise de Cholib avec l'un de ces médicaments peut augmenter le risque de problèmes musculaires) :

- forte dose d'acide nicotinique (niacine), supérieure à 1 gramme par jour, ou traitement contenant de l'acide nicotinique (médicaments utilisés pour réduire le taux de graisses dans le sang)
- colchicine (médicament utilisé pour le traitement de la goutte)

Ne prenez pas d'acide fusidique (médicament utilisé dans le traitement des infections bactériennes) en même temps que Cholib.

De même, si vous prenez ou avez pris récemment, ou êtes susceptible de prendre l'un des médicaments suivants, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien :

- anticoagulants oraux, notamment warfarine, fluindione, phenprocoumone ou acénocoumarol (médicaments destinés à empêcher la formation de caillots sanguins)
- pioglitazone (médicament destiné à traiter le diabète)
- rifampicine (médicament contre la tuberculose)
- elbasvir ou grazoprévir (utilisés dans le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C)

Si l'une de ces situations vous concerne, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser Cholib. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Cholib avec des aliments et boissons

Le jus de pamplemousse contient un ou plusieurs composants pouvant modifier la façon dont l'organisme transforme Cholib. Ne consommez pas de jus de pamplemousse avec Cholib, car cela pourrait augmenter le risque de troubles musculaires.

Grossesse et allaitement

- Ne prenez pas Cholib si vous êtes enceinte, désirez le devenir ou pensez l'être. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, arrêtez immédiatement de prendre Cholib et consultez votre médecin.
- En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, ne prenez pas Cholib si vous allaitez.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines:

Cholib n'a en principe aucun effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, il faut tenir compte du fait que des étourdissements ou des troubles de la vision peuvent survenir après la prise de Cholib.

Informations importantes concernant certains composants de Cholib

Cholib contient des sucres appelés lactose et sucrose. Si votre médecin vous a informé d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Cholib contient de la lécithine de soja. Si vous êtes allergique aux arachides, au soja ou à l'huile d'arachide, vous ne devez pas utiliser Cholib.

Cholib contient du jaune orangé S (E110), susceptible de provoquer des réactions allergiques.

3. Comment prendre Cholib ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin déterminera la dose recommandée en fonction de votre état, de votre traitement actuel et des facteurs de risque qui vous sont propres.

La dose habituelle est d'un comprimé par jour.

Vous pouvez prendre Cholib avec ou sans nourriture.

Le comprimé doit être avalé avec un verre d'eau.

Les comprimés ne doivent pas être écrasés ni mâchés.

Vous devez continuer à suivre un régime pauvre en graisses et à appliquer d'autres mesures (notamment activité physique, perte de poids) lorsque vous suivez un traitement avec Cholib.

Si vous avez pris plus de Cholib que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Cholib que vous n'auriez dû ou si une autre personne a pris votre médicament, informez-en votre médecin ou votre pharmacien, ou contactez l'hôpital le plus proche.

Si vous oubliez de prendre Cholib

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez simplement votre traitement habituel comme prévu le jour suivant. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, Cholib peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

- Des douleurs, sensibilités ou faiblesses musculaires inexplicables peuvent indiquer une dégradation des tissus musculaires. Si vous constatez l'apparition de l'un de ces symptômes, informez-en immédiatement votre médecin. En effet, dans de rares cas, ces troubles musculaires ont été graves, notamment en cas de dégradation des tissus musculaires entraînant une atteinte rénale. De très rares cas de décès ont été signalés. Comparé à un traitement par fibrate ou statine en monothérapie, le risque de dégradation des tissus musculaires est plus important quand les deux substances sont associées, comme c'est le cas avec Cholib. Le risque est également plus élevé chez les femmes et les personnes âgées de 65 ans et plus.

Certains patients ont présenté les effets indésirables graves décrits ci-après pendant un traitement par fénofibrate ou simvastatine (les deux principes actifs de Cholib) :

- Réactions d'hypersensibilité (allergique) incluant: gonflement de la face, de la langue et de la gorge pouvant entraîner des difficultés respiratoires (angio-oedème) (rare)
- Une réaction allergique grave pouvant entraîner des difficultés respiratoires ou des vertiges (anaphylaxie) (très rare)
- Réaction d'hypersensibilité à Cholib avec des symptômes tels que les suivants : douleur ou inflammation des articulations, inflammation des vaisseaux sanguins, bleus inhabituels, éruptions cutanées et gonflement, urticaire, sensibilité au soleil, fièvre, bouffée congestive, essoufflement et sensation de malaise, symptômes de type lupus (avec rash, troubles articulaires et effets sur les globules blancs)
- Crampes ou douleurs, sensibilités ou faiblesses musculaires, rupture musculaire – ces symptômes peuvent indiquer une inflammation ou une dégradation des tissus musculaires, pouvant entraîner une atteinte rénale, voire le décès
- Douleurs abdominales – cela peut indiquer une inflammation du pancréas (pancréatite)
- Douleurs dans la poitrine et essoufflement – cela peut indiquer un caillot sanguin dans les poumons (embolie pulmonaire)
- Douleurs, rougeurs ou gonflements au niveau des jambes - cela peut indiquer un caillot sanguin dans les jambes (thrombose veineuse profonde)
- Jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse), ou élévation des enzymes hépatiques – cela peut indiquer une inflammation du foie (hépatite ou défaillance hépatique)
- Sensibilité accrue de la peau au soleil, aux lampes à rayons ultra-violet et aux solariums
- Éruptions pouvant survenir sur la peau ou des plaies dans la bouche (éruptions lichénoïdes induites par le médicament)

Si vous ressentez l'un de ces effets indésirables graves, arrêtez le traitement et informez-en immédiatement votre médecin, ou rendez-vous aux urgences les plus proches (il se peut que vous ayez besoin de soins immédiats).

Certains patients ont présenté les effets indésirables décrits ci-après pendant un traitement par Cholib, fénofibrate ou simvastatine :

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'une personne sur 10) :

- Élévation du taux sanguin de créatinine (substance excrétée par les reins).
- Augmentation du taux sanguin d'homocystéine (un taux élevé de cet acide aminé présent dans le sang peut indiquer un risque élevé de maladie coronaire, d'accident vasculaire cérébral et de maladie vasculaire périphérique, bien qu'aucun lien de cause à effet n'ait été établi)

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10) :

- Augmentation du nombre de plaquettes
- Élévation des paramètres de la fonction hépatique (transaminases) révélée par des tests sanguins
- Troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées et flatulences)
- Infection des voies respiratoires supérieures

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100) :

- Problèmes musculaires
- Calculs biliaires
- Éruption cutanée, démangeaisons, plaques rouges sur la peau
- Céphalées
- Troubles sexuels

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000) :

- Diminution du nombre de globules rouges (anémie)
- Engourdissement ou faiblesse des bras et des jambes
- Confusion mentale
- Étourdissements
- Fatigue (asthénie)
- Augmentation de l'« urée » (produite par les reins), révélée par des tests
- Augmentation de la « gamma-glutamyltransférase » (produite par le foie), révélée par des tests
- Augmentation de la « phosphatase alcaline » (produite par le système biliaire), révélée par des tests
- Augmentation de la « créatine phosphokinase » (produite par les muscles), révélée par des tests
- Diminution de l'hémoglobine (qui transporte l'oxygène dans le sang) et des globules blancs, révélée par des tests
- Troubles du sommeil
- Troubles mnésiques ou perte de mémoire
- Chute de cheveux
- Constipation
- Dyspepsie
- Vision floue, troubles visuels

Effets indésirables très rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- Gynécomastie (hypertrophie mammaire chez les hommes)

Les effets indésirables ci-après ont été signalés, mais leur fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles (fréquence indéterminée) :

- Éruptions cutanées allergiques sévères avec ampoules
- Complications de calculs biliaires telles que des coliques dues aux calculs dans les voies biliaires, à une infection des voies biliaires ou de la vésicule biliaire
- Diabète de type 2
- Troubles de l'érection
- Dépression
- Troubles du sommeil dont cauchemars
- Affection des poumons spécifique accompagnée de difficultés respiratoires (appelée pneumopathie interstitielle)
- Faiblesse musculaire constante
- Augmentation du taux d'« hémoglobine glycosylée » et de la glycémie (marqueurs permettant de contrôler la glycémie en cas de diabète de type 2), révélée par des tests sanguins
- Myasthénie (maladie provoquant une faiblesse musculaire générale, pouvant parfois toucher les muscles utilisés pour respirer). Myasthénie oculaire (maladie provoquant une faiblesse des muscles oculaires). Adressez-vous à votre médecin si vous présentez une faiblesse dans vos bras ou vos jambes qui s'aggrave après des périodes d'activité, une vision double ou des paupières tombantes, des difficultés à avaler ou un essoufflement.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Cholib

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas Cholib après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Cholib

Les substances actives sont le fénofibrate et la simvastatine. Un comprimé contient 145 mg de fénofibrate et 20 mg de simvastatine.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Les autres composants sont :

Noyau du comprimé :

Hydroxyanisole butylé (E320), lactose monohydraté, laurilsulfate de sodium, amidon de maïs prégélatinisé, docusate de sodium, sucrose, acide citrique monohydraté (E330), hypromellose (E464), crospovidone (E1202), stéarate de magnésium (E572), microcristalline silicifiée (incluant cellulose microcristalline et silice colloïdale anhydre), acide ascorbique (E300).

Pelliculage :

Alcool poly(vinyle) partiellement hydrolysé (E1203), dioxyde de titane (E171), talc (E553b), lécithine de soja (E322), gomme xanthane (E415), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), jaune orangé S (E110).

Qu'est ce que Cholib et contenu de l'emballage extérieur

Comprimé pelliculé de couleur beige, de forme ovale, biconvexe avec des bords biseautés et portant l'inscription 145/20 sur une face. Les dimensions du diamètre sont approximativement de 19,3 x 9,3 mm et le poids du comprimé est d'environ 734 mg.

Les comprimés sont conditionnés dans un emballage en carton contenant des plaquettes de 10, 30 ou 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Fabricant :

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 4455 400

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Österreich

Viatrix Austria GmbH
Tel : + 43 1 863 90

Česká republika

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

Italia

Viatrix Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

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

ViatrixUAB
Tel: +370 52 051 288

Slovenija

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

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ.: +30 2100 100 002

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix
Tel/Tél: + 32 2 658 6100

Slovenská republika

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

España

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

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft
Tel: +36 1 465 2100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

France

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

Malta

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

Sverige

Viatrix AB
Tel: +46 8 630 19 00

Hrvatska

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

Nederland

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Ltd
Tel: +353 18711600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <MM/AAAA> :

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Notice : Information de l'utilisateur

Cholib 145 mg/40 mg comprimés pelliculés

fénofibrate/simvastatine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Cholib et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cholib
3. Comment prendre Cholib
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Cholib
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Cholib et dans quel cas est-il utilisé ?

Cholib contient deux principes actifs : le fénofibrate (qui appartient à la classe des « fibrates ») et la simvastatine (qui appartient à la classe des « statines »). Tous deux sont utilisés pour diminuer le taux du cholestérol total, du « mauvais » cholestérol (LDL-C) et des corps gras, appelés triglycérides, dans le sang. De plus, ils améliorent tous deux le taux de « bon » cholestérol (HDL-C).

Que dois-je savoir concernant le cholestérol et les triglycérides?

Le cholestérol est l'une des graisses présentes dans votre sang. Votre cholestérol total est constitué principalement de cholestérol LDL et de cholestérol HDL.

Le cholestérol LDL est souvent appelé «mauvais» cholestérol, parce qu'il peut s'accumuler sur les parois de vos artères et former une plaque. Avec le temps, la formation de cette plaque peut entraîner une obstruction de vos artères.

Le cholestérol HDL est souvent appelé «bon» cholestérol, parce qu'il empêche le «mauvais» cholestérol de s'accumuler dans les artères et parce qu'il protège des maladies cardiaques.

Les triglycérides sont une autre catégorie de graisses présentes dans le sang. Ils peuvent augmenter le risque d'avoir des problèmes cardiaques.

Chez la plupart des personnes, il n'y a pas, dans un premier temps de signe clinique lié à un problème de cholestérol ou de triglycérides. Votre médecin peut mesurer votre taux de lipides par une simple analyse de sang. Consultez votre médecin régulièrement pour surveiller votre taux de lipides.

Cholib est utilisé chez l'adulte présentant un risque élevé de problèmes de type crise cardiaque et accident vasculaire cérébral et des taux sanguins élevés de 2 types de graisses (triglycérides et LDL-C). Il est administré afin d'abaisser le taux de triglycérides et d'augmenter le bon cholestérol

(HDL-C) à des patients dont le mauvais cholestérol (LDL-C) est déjà contrôlé par une dose de 40 mg de simvastatine seule.

Vous devez continuer à suivre un régime pauvre en graisses et à appliquer d'autres mesures (notamment activité physique, perte de poids) lors du traitement avec Cholib.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cholib ?

Ne prenez jamais Cholib :

- Si vous êtes allergique au fénofibrate ou à la simvastatine ou à l'un des autres composants contenus dans Cholib (mentionnés dans la rubrique 6)
- Si vous êtes allergique aux arachides, à l'huile d'arachide, à la lécithine de soja, ou toutes substances dérivées
- Si vous prenez d'autres médicaments, si vous avez manifesté une réaction allergique ou subi une lésion cutanée suite à une exposition au soleil ou aux rayons UV (ces médicaments contiennent d'autres fibrates, ainsi qu'une substance anti-inflammatoire appelée « kétoprofène »)
- Si vous souffrez de troubles du foie ou de la vésicule biliaire
- Si vous souffrez d'une pancréatite (inflammation du pancréas provoquant une douleur abdominale), qui ne résulte pas d'un taux élevé de graisses dans le sang
- Si vous souffrez de troubles rénaux modérés ou sévères
- Si vous présentez des antécédents de problèmes musculaires au cours d'un traitement destiné à faire baisser le taux de graisse dans le sang à l'aide des substances actives de ce médicament ou d'autres statines (atorvastatine, pravastatine ou rosuvastatine) ou de fibrates (bézafibrate ou gemfibrozil)
- Si vous prenez déjà l'un des médicaments suivants :
 - o danazol (hormone de synthèse utilisée pour traiter l'endométriose)
 - o ciclosporine (médicament souvent utilisé chez les patients ayant subi une greffe d'organe)
 - o itraconazole, kétoconazole, fluconazole ou posaconazole (médicaments utilisés dans le traitement des infections fongiques)
 - o anti-protéases du VIH tels que l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir et le saquinavir (médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH et le SIDA)
 - o cobicistat (médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH)
 - o érythromycine, clarithromycine ou télichromycine (médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes)
 - o néfazodone (médicament utilisé dans le traitement de la dépression)
 - o amiodarone (médicament antiarythmique) ou vérapamil (médicament prescrit en cas de pression artérielle élevée, de douleur dans la poitrine associée à une cardiopathie ou d'autres troubles cardiaques) agents antiviraux contre l'hépatite C tels que l'elbasvir, le grazoprévir, le glécaprévir ou le pibrentasvir (utilisés dans le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C)
- Si vous êtes déjà traité (et continuerez de l'être) avec :
 - o un fibrate (par exemple le gemfibrozil)
 - o une statine (médicaments utilisés principalement pour réduire le taux de graisses dans le sang, comme l'atorvastatine et la simvastatine)
- Si vous avez moins de 18 ans
- Si vous êtes enceinte ou vous allaitez

Ne prenez pas Cholib si l'une de ces situations vous concerne. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Avvertissements et précautions :

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Cholib si :

- vous êtes atteint d'hypothyroïdie (insuffisance de sécrétion de la glande thyroïde)

- vous devez prochainement subir une opération chirurgicale. Il vous faudra peut-être interrompre la prise de Cholib provisoirement.
- vous avez une forte consommation d'alcool (plus de 21 unités (210 ml) d'alcool pur par semaine)
- vous ressentez une douleur dans la poitrine et un essoufflement. Ce sont peut-être des signes d'un caillot sanguin dans les poumons (embolie pulmonaire).
- vous souffrez d'une maladie pulmonaire grave
- vous souffrez d'une pathologie rénale
- vous ou l'un de vos proches êtes atteints d'un problème musculaire qui concerne plusieurs membres de votre famille
- vous prenez ou avez pris ou reçu au cours des 7 jours précédents un médicament appelé acide fusidique (médicament contre les infections bactériennes)
- vous prenez des agents antiviraux contre l'hépatite C tels que l'elbasvir ou le grazoprévir (utilisés dans le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C)
- vous avez ou avez eu une myasthénie (maladie accompagnée d'une faiblesse musculaire générale, pouvant parfois toucher les muscles utilisés pour respirer) ou une myasthénie oculaire (maladie provoquant une faiblesse musculaire au niveau des yeux), car les statines peuvent parfois aggraver ces affections ou entraîner leur apparition (voir rubrique 4).

Si l'une de ces situations vous concerne, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser Cholib. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Prévenez également votre médecin ou votre pharmacien si vous avez une faiblesse musculaire constante. Des examens complémentaires et un traitement peuvent être nécessaires pour la diagnostiquer et la traiter.

Votre médecin devra prescrire un test sanguin avant de commencer votre traitement avec Cholib. Cela permettra de vérifier l'état de votre foie.

Votre médecin pourra également vous demander d'effectuer des tests sanguins afin de vérifier l'état de votre foie après le début du traitement avec Cholib.

Pendant la durée du traitement avec ce médicament, votre médecin vous surveillera régulièrement si vous êtes atteint de diabète ou que vous risquez de développer un diabète. Vous pourrez être considéré comme sujet à risque si vous présentez un taux élevé de sucre ou de graisse dans le sang, si vous êtes en surpoids ou si vous avez une pression artérielle élevée.

Votre médecin pourra prescrire un test sanguin afin de vérifier votre état musculaire avant et pendant le traitement.

Enfants et adolescents

Cholib ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Cholib:

Il est très important d'informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, ou si vous êtes susceptible de prendre d'autres médicaments. Cela concerne également les médicaments obtenus sans ordonnance et à base de plantes.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- o danazol (hormone de synthèse utilisée pour traiter l'endométriose)
- o ciclosporine (médicament souvent utilisé chez les patients ayant subi une greffe d'organe)
- o itraconazole, kétoconazole, fluconazole ou posaconazole (médicaments utilisés dans le traitement des infections fongiques)

- o anti-protéases du VIH tels que l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir et le saquinavir (médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH et le SIDA)
- o cobicistat (médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH)
- o elbasvir, grazoprévir, glécaprévir ou pibrentasvir (utilisés dans le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C)
- o érythromycine, clarithromycine ou télichromycine (médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes)
- o néfazodone (médicament utilisé dans le traitement de la dépression)
- o amiodarone (médicament antiarythmique) ou vérapamil (médicament prescrit en cas de pression artérielle élevée, de douleur dans la poitrine associée à une cardiopathie ou d'autres troubles cardiaques)
- o fibrates (par exemple le fénofibrate et le gemfibrozil)
- o statines (par exemple l'atorvastatine et la simvastatine)

Ne prenez pas Cholib si l'une de ces situations vous concerne. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

En particulier, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants (la prise de Cholib avec l'un de ces médicaments peut augmenter le risque de problèmes musculaires) :

- forte dose d'acide nicotinique (niacine), supérieure à 1 gramme par jour, ou traitement contenant de l'acide nicotinique (médicaments utilisés pour réduire le taux de graisses dans le sang)
- colchicine (médicament utilisé pour le traitement de la goutte)

Ne prenez pas d'acide fusidique (médicament utilisé dans le traitement des infections bactériennes) en même temps que Cholib.

De même, si vous prenez ou avez pris récemment, ou êtes susceptible de prendre l'un des médicaments suivants, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien :

- anticoagulants oraux, notamment warfarine, fluindione, phenprocoumone ou acénocoumarol (médicaments destinés à empêcher la formation de caillots sanguins)
- pioglitazone (médicament destiné à traiter le diabète)
- rifampicine (médicament contre la tuberculose)

Si l'une de ces situations vous concerne, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser Cholib. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Cholib avec des aliments et boissons

Le jus de pamplemousse contient un ou plusieurs composants pouvant modifier la façon dont l'organisme transforme Cholib. Ne consommez pas de jus de pamplemousse avec Cholib, car cela pourrait augmenter le risque de troubles musculaires.

Grossesse et allaitement

- Ne prenez pas Cholib si vous êtes enceinte, désirez le devenir ou pensez l'être. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, arrêtez immédiatement de prendre Cholib et consultez votre médecin.
- En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, ne prenez pas Cholib si vous allaitez.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines:

Cholib n'a en principe aucun effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, il faut tenir compte du fait que des étourdissements ou des troubles de la vision peuvent survenir après la prise de Cholib.

Informations importantes concernant certains composants de Cholib

Cholib contient des sucres appelés lactose et sucrose. Si votre médecin vous a informé d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Cholib contient de la lécithine de soja. Si vous êtes allergique aux arachides, au soja ou à l'huile d'arachide, vous ne devez pas utiliser Cholib.

3. Comment prendre Cholib ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin déterminera la dose recommandée en fonction de votre état, de votre traitement actuel et des facteurs de risque qui vous sont propres.

La dose habituelle est d'un comprimé par jour.

Vous pouvez prendre Cholib avec ou sans nourriture.

Le comprimé doit être avalé avec un verre d'eau.

Les comprimés ne doivent pas être écrasés ni mâchés.

Vous devez continuer à suivre un régime pauvre en graisses et à appliquer d'autres mesures (notamment activité physique, perte de poids) lorsque vous suivez un traitement avec Cholib.

Si vous avez pris plus de Cholib que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Cholib que vous n'auriez dû ou si une autre personne a pris votre médicament, informez-en votre médecin ou votre pharmacien, ou contactez l'hôpital le plus proche.

Si vous oubliez de prendre Cholib

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez simplement votre traitement habituel comme prévu le jour suivant. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, Cholib peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

- Des douleurs, sensibilités ou faiblesses musculaires inexplicables peuvent indiquer une dégradation des tissus musculaires. Si vous constatez l'apparition de l'un de ces symptômes, informez-en immédiatement votre médecin. En effet, dans de rares cas, ces troubles musculaires ont été graves, notamment en cas de dégradation des tissus musculaires entraînant une atteinte rénale. De très rares cas de décès ont été signalés. Comparé à un traitement par fibrates ou statine en monothérapie, le risque de dégradation des tissus musculaires est plus important quand les

deux substances sont associées, comme c'est le cas avec Cholib. Le risque est également plus élevé chez les femmes et les personnes âgées de 65 ans et plus.

Certains patients ont présenté les effets indésirables graves décrits ci-après pendant un traitement par fénofibrate ou simvastatine (les deux principes actifs de Cholib) :

- Réactions d'hypersensibilité (allergique) incluant: gonflement de la face, de la langue et de la gorge pouvant entraîner des difficultés respiratoires (angio-oedème) (rare)
- Une réaction allergique grave pouvant entraîner des difficultés respiratoires ou des vertiges (anaphylaxie) (très rare)
- Réaction d'hypersensibilité à Cholib avec des symptômes tels que les suivants : douleur ou inflammation des articulations, inflammation des vaisseaux sanguins, bleus inhabituels, éruptions cutanées et gonflement, urticaire, sensibilité au soleil, fièvre, bouffée congestive, essoufflement et sensation de malaise, symptômes de type lupus (avec rash, troubles articulaires et effets sur les globules blancs)
- Crampes ou douleurs, sensibilités ou faiblesses musculaires, rupture musculaire – ces symptômes peuvent indiquer une inflammation ou une dégradation des tissus musculaires, pouvant entraîner une atteinte rénale, voire le décès
- Douleurs abdominales – cela peut indiquer une inflammation du pancréas (pancréatite)
- Douleurs dans la poitrine et essoufflement – cela peut indiquer un caillot sanguin dans les poumons (embolie pulmonaire)
- Douleurs, rougeurs ou gonflements au niveau des jambes - cela peut indiquer un caillot sanguin dans les jambes (thrombose veineuse profonde)
- Jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse), ou élévation des enzymes hépatiques – cela peut indiquer une inflammation du foie (hépatite ou défaillance hépatique)
- Sensibilité accrue de la peau au soleil, aux lampes à rayons ultra-violet et aux solariums
- Éruptions pouvant survenir sur la peau ou des plaies dans la bouche (éruptions lichénoïdes induites par le médicament)

Si vous ressentez l'un de ces effets indésirables graves, arrêtez le traitement et informez-en immédiatement votre médecin, ou rendez-vous aux urgences les plus proches (il se peut que vous ayez besoin de soins immédiats).

Certains patients ont présenté les effets indésirables décrits ci-après pendant un traitement par Cholib, fénofibrate ou simvastatine :

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'une personne sur 10) :

- Élévation du taux sanguin de créatinine (substance excrétée par les reins).
- Augmentation du taux sanguin d'homocystéine (un taux élevé de cet acide aminé présent dans le sang peut indiquer un risque élevé de maladie coronaire, d'accident vasculaire cérébral et de maladie vasculaire périphérique, bien qu'aucun lien de cause à effet n'ait été établi)

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10) :

- Augmentation du nombre de plaquettes
- Élévation des paramètres de la fonction hépatique (transaminases) révélée par des tests sanguins
- Troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées et flatulences)
- Infection des voies respiratoires supérieures

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100) :

- Problèmes musculaires
- Calculs biliaires
- Éruption cutanée, démangeaisons, plaques rouges sur la peau
- Céphalées

- Troubles sexuels

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000) :

- Diminution du nombre de globules rouges (anémie)
- Engourdissement ou faiblesse des bras et des jambes
- Confusion mentale
- Étourdissements
- Fatigue (asthénie)
- Augmentation de l'« urée » (produite par les reins), révélée par des tests
- Augmentation de la « gamma-glutamyltransférase » (produite par le foie), révélée par des tests
- Augmentation de la « phosphatase alcaline » (produite par le système biliaire), révélée par des tests
- Augmentation de la « créatine phosphokinase » (produite par les muscles), révélée par des tests
- Diminution de l'hémoglobine (qui transporte l'oxygène dans le sang) et des globules blancs, révélée par des tests
- Troubles du sommeil
- Troubles mnésiques ou perte de mémoire
- Chute de cheveux
- Constipation
- Dyspepsie
- Vision floue, troubles visuels

Effets indésirables très rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- Gynécomastie (hypertrophie mammaire chez les hommes)

Les effets indésirables ci-après ont été signalés, mais leur fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles (fréquence indéterminée) :

- Éruptions cutanées allergiques sévères avec ampoules
- Complications de calculs biliaires telles que des coliques dues aux calculs dans les voies biliaires, à une infection des voies biliaires ou de la vésicule biliaire
- Diabète de type 2
- Troubles de l'érection
- Dépression
- Troubles du sommeil dont cauchemars
- Affection des poumons spécifique accompagnée de difficultés respiratoires (appelée pneumopathie interstitielle)
- Faiblesse musculaire constante
- Augmentation du taux d'« hémoglobine glycosylée » et de la glycémie (marqueurs permettant de contrôler la glycémie en cas de diabète de type 2), révélée par des tests sanguins
- Myasthénie (maladie provoquant une faiblesse musculaire générale, pouvant parfois toucher les muscles utilisés pour respirer). Myasthénie oculaire (maladie provoquant une faiblesse des muscles oculaires). Adressez-vous à votre médecin si vous présentez une faiblesse dans vos bras ou vos jambes qui s'aggrave après des périodes d'activité, une vision double ou des paupières tombantes, des difficultés à avaler ou un essoufflement.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Cholib

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas Cholib après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Cholib

Les substances actives sont le fénofibrate et la simvastatine. Un comprimé contient 145 mg de fénofibrate et 40 mg de simvastatine.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Les autres composants sont :

Noyau du comprimé :

Hydroxyanisole butylé (E320), lactose monohydraté, laurilsulfate de sodium, amidon de maïs pré-gélatinisé, docusate de sodium, sucrose, acide citrique monohydraté (E330), hypromellose (E464), crospovidone (E1202), stéarate de magnésium (E572), microcristalline silicifiée (incluant cellulose microcristalline et silice colloïdale anhydre), acide ascorbique (E300).

Pelliculage :

Alcool poly(vinyle) partiellement hydrolysé (E1203), dioxyde de titane (E171), talc (E553b), lécithine de soja (E322), gomme xanthane (E415), oxyde de fer rouge (E172).

Qu'est ce que Cholib et contenu de l'emballage extérieur

Comprimé pelliculé de couleur rouge brique, de forme ovale, biconvexe avec des bords biseautés et portant l'inscription 145/40 sur une face. Les dimensions du diamètre sont approximativement de 19,3 x 9,3 mm et le poids du comprimé est d'environ 840 mg.

Les comprimés sont conditionnés dans un emballage en carton contenant des plaquettes de 10, 30 ou 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Fabricant :

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: 353 1 8711600

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 4455 400

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Österreich

Viatrix Austria GmbH
Tel : +43 1 863 90

Česká republika

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

Italia

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

Polska

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf. +45 28 11 69 32

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Portugal

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Latvija

Viatrix SIA
Tel: + 371 67 605 580

România

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

Eesti

Viatrix OÜ
Tel: + 372 6363052

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: +370 52 051 288

Slovenija

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

Ελλάδα

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 32 199 100

España

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

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft
Tel: +36 1 465 2100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

France

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

Malta

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

Sverige

Viatrix AB
Tel: +46 8 630 19 00

Hrvatska

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

Nederland

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Ltd
Tel: +353 18711600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <MM/AAAA> :

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.