

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cholib 145 mg/20 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy filmtabletta 145 mg fenofibrátot és 20 mg szimvasztatint tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag(ok):

Egy filmtabletta 160,1 mg laktózt (laktóz-monohidrát formájában), 145 mg szacharózt, 0,7 mg szójalecitint (E322) és 0,17 mg narancssárga FCF élelmiszer-színezéket (E110) tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Ovális, mindkét oldalán domború, sárgásbarna színű filmtabletta, lekerekített élekkel, egyik oldalán „145/20” felirattal. Körülbelül 19,3 × 9,3 mm átmérőjű és 734 mg tömegű filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Cholib kevert dyslipidaemiában szenvedő, magas cardiovascularis kockázatú felnőtt betegek számára a diéta és a testmozgás melletti adjuváns kezelésként javallott a trigliceridszint csökkentése és a HDL-C-szint növelése céljából olyan esetekben, amikor az LDL-C-szint a szimvasztatin-monoterápia megfelelő dóziséval megfelelően kontrollálható.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A hyperlipidaemia kiváltó okát, például a nem kontrollált 2-es típusú diabetes mellitust, hypothyreosist, nephrosiszindrómát, dysproteinaemiát, obstruktív májbetegséget, gyógyszeres kezelést (pl. orális ösztrogének), alkoholizmust megfelelően kezelni kell, mielőtt a Cholib-terápiáról döntés születne, továbbá a beteget standard koleszterin- és triglicerid-csökkentő diétára kell állítani, amelyet a kezelés alatt végig fenn kell tartani.

Adagolás

A javasolt adag napi egy tablettát. A betegnek kerülnie kell a grépfrútlé fogyasztását (lásd 4.5 pont).

A terápiás választ a szérumlipidértékek meghatározásával kell monitorozni (összcholeszterin (TC), LDL-C, trigliceridek (TG)).

Idős (65 éves vagy idősebb) betegek esetén

Nincs szükség az adagolás módosítására. A szokásos adag javasolt, kivéve ha olyan csökkent vesefunkció áll fenn, ahol a becsült glomeruláris filtrációs ráta < 60 ml/perc/1,73 m², amikor a Cholib ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Veseelégtelenségben szenvedő betegek

A Cholib ellenjavallt közepes fokú vagy súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek számára, akiknél a becsült glomeruláris filtrációs ráta < 60 ml/perc/1,73 m² (lásd 4.3 pont).

A Cholib elővigyázatosan alkalmazandó enyhe veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében, akiknél a becsült glomeruláris filtrációs ráta 60 és 89 ml/perc/1,73 m² között van (lásd 4.4 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek

A Cholibot nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegek körében, ezért ebben a populációban alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülők

A Cholib alkalmazása ellenjavallt 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél (lásd 4.3 pont).

Egyidejűleg alkalmazott terápia

Ha a betegek elbasvir vagy grazoprevir tartalmú készítményeket szednek a Cholibbal egyidejűleg, akkor a szimvasztatin adagolása nem haladhatja meg a napi 20 mg-ot. (Lásd 4.4 és 4.5 pont).

Az alkalmazás módja

A tablettát egészben, egy pohár vízzel kell lenyelni. A tablettát nem szabad összetörni vagy szétrágni. A gyógyszer étkezéskor, de étkezéstől függetlenül is be lehet venni (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival, földimogyoróval, szójával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd még 4.4 pont).
- Ismert fényérzékenység vagy fototoxikus reakció fibrátokkal vagy ketoprofennel történő kezeléskor.
- Aktív májbetegség vagy a szérumtranszaminázok ismeretlen eredetű, tartósan emelkedett szintje.
- Ismert epehólyag-betegség.
- Krónikus vagy akut pancreatitis, kivéve a súlyos hypertriglyceridaemia következtében fellépő akut pancreatitist.
- Közepes fokú vagy súlyos veseelégtelenség (becsült glomeruláris filtrációs ráta < 60 ml/perc/1,73 m²).
- Erős CYP3A4-gátlók (az AUC értékét 5-szörösére vagy nagyobbra növelő anyagok) (pl.: itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol, HIV proteáz inhibitorok (pl. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, nefazodon és kobicisztát-tartalmú gyógyszerek) egyidejű alkalmazása (lásd 4.4 és 4.5 pont).
- Gemfibrozil, ciklosporin vagy danazol egyidejű alkalmazása (lásd 4.4 és 4.5 pont).
- Glecaprevir/pibrentasvir egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 pont).
- Gyermekek (18 évesnél fiatalabbak).
- Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).
- Sztatinok és/vagy fibrátok hatására kialakuló myopathia és/vagy rhabdomyolysis az egyéni kórtörténetben, vagy a normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó, igazolt kreatin-foszfokináz-emelkedés korábbi sztatinkezelés alatt (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Izomzat

Vázizomrendszeri toxicitást – beleértve veseelégtelenséggel járó vagy a nélküli rhabdomyolysis ritka eseteit is – jelentettek lipidcsökkentő hatóanyagok (pl. fibrátok vagy sztatinok) alkalmazásakor. Ismert, hogy a sztatinokhoz és fibrátokhoz kapcsolódó myopathia kockázata az egyes összetevők dóziséval és a fibrát jellegével áll összefüggésben.

Szállítófehérjék csökkent funkciója

A hepatikus OATP szállítófehérjék csökkent funkciója növelheti a szimvasztatin szisztémás expozícióját, így növekedhet a myopathia és a rhabdomyolysis kockázata. A funkciócsökkenés

előfordulhat kölcsönhatásba lépő gyógyszerek (pl. ciklosporin) okozta gátlás következtében, vagy olyan betegeknél is, akik SLCO1B1 c.521T>C genotípus hordozók.

A kevésbé aktív OATP1B1 fehérjét kódoló SLCO1B1 gén allélt (c.521T>C) hordozó betegek esetében megnő a szimvasztatin szisztémás expozíciója, ami növeli a myopathia kockázatát. A nagy dózisu (80 mg) szimvasztatinnal járó myopathia kockázat általában 1% körül van, genetikai vizsgálat nélkül. A SEARCH klinikai vizsgálat eredményei alapján a homozigóta C allél hordozóknál (más néven CC), akiket 80 mg szimvasztatinnal kezeltek, az egy éven belüli myopathia kockázata 15%, míg a heterozigóta C allél hordozók (CT) esetében a kockázat 1,5%. Ugyanez a kockázat 0,3% azoknál a betegeknél, akik a leggyakoribb genotípussal (TT) rendelkeznek (lásd 5.2 pont).

Immunmediált nekrotizáló miopátia (IMNM)

Ritkán jelentettek immunmediált nekrotizáló miopátiát (IMNM), egy szatin használatával összefüggő autoimmun miopátiát. Az IMNM jellemzői: proximális izom gyengesége és emelkedett szérumban kreatinin-kináz, ami a szatin-kezelés megszakításától függetlenül továbbra is fennáll; pozitív anti-HMG CoA redukáz antitest; nekrotizáló miopátiát mutató izom biopszia; és javulás immunszuppresszív szerek hatására. További neuromuscularis és szerológiai vizsgálatokra lehet szükség. Szükség lehet immunszuppresszív szerekkel történő kezelésre. Alaposan mérlegelje az IMNM kockázatát egy másik szatin alkalmazásának megkezdése előtt. Ha másik szatinnal kezd kezelést, monitorozza az IMNM jeleit és tüneteit.

A gyógyszerkölcsönhatások okozta myopathia kockázatának csökkentésére irányuló lépések

Az izomtoxicitás kockázata nőhet, ha a Cholibot másik fibráttal, szatinnal, niacinnal, fuzidinsavval vagy bizonyos más hatóanyagokkal alkalmazzák egyidejűleg (a specifikus kölcsönhatásokat lásd a 4.5 pontban). Ha Cholib és lipidmódosító dózisu (≥ 1 g/nap) niacin (nikotinsav) vagy niacin tartalmú gyógyszer kombinált terápiáját kívánja alkalmazni az orvos, alaposan mérlegelni kell a lehetséges előnyöket és kockázatokat, és a betegeknél gondosan monitorozni kell az izomfájdalom, -érzékenység, -gyengeség által okozott bármilyen panaszt vagy tünetet, különösen a kezelés kezdeti hónapjaiban, illetve bármely gyógyszer dózisének növelésekor.

A myopathia és a rhabdomyolysis kockázata jelentősen nő potens (CYP) 3A4-inhibitorok és szimvasztatin egyidejű alkalmazásakor (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A szimvasztatin a BCRP (Breast Cancer Resistant Protein) efflux transzporter egyik szubsztrátja. BCRP-gátlók (pl. elbasvir vagy grazoprevir) egyidejű alkalmazása a szimvasztatin emelkedett plazmakoncentrációjához és a myopathia magasabb kockázatához vezethet, emiatt a felírt dózis függvényében megfontolandó a szimvasztatin dózisének módosítása. Az elbasvir és a grazoprevir egyidejű alkalmazását a szimvasztatinnal nem tanulmányozták, ettől függetlenül a szimvasztatin adagolása nem haladhatja meg a napi 20 mg-ot azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg elbasvir vagy grazoprevir tartalmú készítményt szednek (lásd a 4.5 pont).

A myopathia kockázata megnő a plazma HMG-CoA redukáz inhibitoraktivitásának magas szintje miatt (pl. emelkedett szimvasztatin és szimvasztatinsav plazmaszintek), ami részben a kölcsönhatásba lépő gyógyszereknek köszönhető, mivel azok a szimvasztatin metabolizmusát és/vagy a transzporterek útvonalait befolyásolják (lásd 4.5 pont).

A Cholibot nem szabad fuzidinsavval együtt alkalmazni. Rhabdomyolysis eseteiről számoltak be (melyek némelyike halálos kimenetelű volt) olyan betegeknél, akik szatin+fuzidinsav kombinációt kaptak (lásd 4.5 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél elengedhetetlen a szisztémás fuzidinsav-kezelés, a szatinkezelést a fuzidinsav-kezelés teljes időtartamára fel kell függeszteni. A beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy kérjen azonnali orvosi segítséget, ha izomfájdalom, -érzékenység, -gyengeség által okozott bármilyen panaszt vagy tünetet észlel.

A szatinkezelést a fuzidinsav utolsó adagja után hét nappal lehet újból megkezdeni. Kivételes körülmények között, amikor a fuzidinsav tartós szisztémás alkalmazására van szükség – például

súlyos fertőzések kezelésekor –, a Cholib és a fuzidinsav együttes alkalmazásának szükségességéről csakis egyedi mérlegelés alapján szabad dönteni, és a beteget szoros orvosi felügyelet alatt kell tartani.

A kreatin-kináz mérése

A kreatin-kinázt nem szabad megerőltető testmozgás után, illetve a kreatin-kináz emelkedését vélhetően okozó más tényező fennállásakor mérni, mert ez megnehezíti a kapott értékek értelmezését. Ha a kiindulási kreatin-kináz-szint jelentősen magas (a normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó), a szintet az eredmények megerősítése érdekében 5–7 nappal később újból meg kell mérni.

A kezelés előtt

Mindazon betegeket, akiknél most kezdik a kezelést vagy emelik a szimvasztatinadagot, tájékoztatni kell a myopathia kockázatáról, és figyelmeztetni kell őket arra, hogy azonnal jelentsék, ha bármilyen megmagyarázhatatlan izomfájdalmat, -érzékenységet vagy -gyengeséget tapasztalnak.

Elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknél, akiknél rhabdomyolysisre hajlamosító tényezők állnak fenn. A kiindulási referenciaérték megállapítása érdekében meg kell mérni a kreatin-kináz-szintet a kezelés megkezdése előtt az alábbi esetekben:

- Idősek (≥ 65 év)
- Női nem
- Vesekárosodás
- Nem kontrollált hypothyreosis
- Hypalbuminaemia
- Örökletes izomrendellenességek a személyes vagy a családi kórtörténetben
- Izomtoxicitás sztatinnal vagy fibráttal történő kezelés során a kórtörténetben
- Alkoholabusus

Ilyen esetekben a kezelés kockázatát mérlegelni kell a lehetséges előnyökhöz képest, és klinikai monitorozás javasolt.

Kiindulási referenciaérték megállapítása érdekében meg kell mérni a kreatin-foszfokináz-szintet, és klinikai monitorozás javasolt.

Ha a beteg korábban már tapasztalt izom-rendellenességet valamely fibrát vagy sztatinnal alkalmazásakor, az ezekkel azonos osztályba tartozó bármely más gyógyszerrel való kezelést elővigyázatosan szabad csak megkezdeni. Ha a kiindulási kreatin-kináz-szint jelentősen magas (a normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó), a kezelést nem szabad megkezdeni.

Ha bármilyen okból myopathia gyanúja merül fel, a kezelést meg kell szakítani.

Elektív nagyműtét előtt pár nappal, illetve jelentős belgyógyászati vagy sebészeti betegség bekövetkeztekor a Cholib-terápiát átmenetileg le kell állítani.

Májbetegségek

Szimvasztatinnal vagy fenofibráttal kezelt betegeknél néhány esetben a transzaminázszintek emelkedéséről számoltak be. Az ilyen esetek többségében a szintemelkedés átmeneti és kismértékű volt, tüneteket nem okozott, és nem tette szükségessé a kezelés leállítását.

A transzaminázszinteket monitorozni kell a kezelés megkezdése előtt, a kezelés első 12 hónapjában 3 havonta, majd később is rendszeresen. Figyelmet kell fordítani azokra a betegekre, akiknél megemelkednek a transzaminázszintek, és le kell állítani a kezelést, ha az aszpartát-aminotranszferáz (AST) (más néven szérumb-glutamát-oxálacetát-aminotranszferáz, SGOT) és az alanin-aminotranszferáz (ALT) (más néven szérumb-glutamát-piruvát-transzamináz, SGPT) szintje a normálérték felső határának 3-szorosára fölé emelkedik.

Ha hepatitisre utaló tünetek jelennek meg (pl. sárgaság, pruritus) és laboratóriumi vizsgálatok is igazolják a diagnózist, a Cholib-terápiát le kell állítani.

A Cholibot elővigyázatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akik jelentős mennyiségű alkoholt fogyasztanak.

Pancreatitis

Pancreatitisről számoltak be fenofibrátot szedő betegeknél (lásd 4.3 és 4.8 pont). Ez a következőket jelenheti: a hatásosság hiánya súlyos hypertriglyceridaemiában szenvedő betegek esetében, indukált pancreaszim-emelkedés vagy a ductus choledochus elzáródását okozó epekó- vagy sludge-képződéssel összefüggő másodlagos jelenség.

Vesefunkció

A Cholib ellenjavallt közepes fokú vagy súlyos vesekárosodás esetén (lásd 4.3 pont).

A Cholib elővigyázatosan alkalmazandó enyhe veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében, akiknél a becsült glomeruláris filtrációs ráta 60 és 89 ml/perc/1,73 m² között van (lásd 4.2 pont).

A szérumkreatinin-szint reverzibilis emelkedését jelentették fenofibrát-monoterápiában vagy sztatinnal kombinált terápiában részesülő betegek esetében. A szérumkreatinin emelkedése idővel általában megállt egy stabil szinten, nem volt jele a szérumkreatinin további emelkedésének a hosszú távú terápia során, és a kezelés befejezése után visszatért a kiindulási szintre.

Klinikai vizsgálatok során a betegek 10%-ánál észlelték a kiindulási értékhez képest 30 µmol/l mértéket meghaladó kreatininszint-emelkedést fenofibrát és szimvasztatin együttes alkalmazásakor, míg sztatin-monoterápia esetén ez 4,4% volt. A kombinált terápiában részesülő betegek 0,3%-ánál tapasztaltak klinikailag jelentős, 200 µmol/l fölötti értéket elérő kreatininszint-emelkedést.

A kezelést meg kell szakítani, ha a kreatininszint 50%-kal meghaladja a normálérték felső határát. A kezelés megkezdése utáni 3 hónapban, majd később is javasolt a kreatininszint rendszeres monitorozása.

Interstitialis tüdőbetegség

Interstitialis tüdőbetegség eseteiről számoltak be néhány sztatin és fenofibrát esetében, különösen a hosszú távú terápia kapcsán (lásd 4.8 pont). A megjelenő tünetek közé tartoznak a következők: dyspnoe, nem produktív köhögés, az általános egészségi állapot romlása (kimerültség, fogyás, láz). Ha egy betegnél az interstitialis tüdőbetegség kialakulásának gyanúja merül fel, a Cholib-terápiát le kell állítani.

Diabetes mellitus

Bizonyos jelek azt valószínűsítik, hogy a sztatinok gyógyszer csoportja növeli a vér glükózsztintjét, és egyes betegeknél, akiknél magas a diabetes kialakulásának kockázata, a hyperglykaemiának olyan szintje jelentkezhet, amikor előírások szerinti diabetes kezelés indokolt. A kockázatot azonban ellensúlyozza és meghaladja a sztatinok előnyös hatása (a vascularis kockázat csökkentése), ezért ez nem lehet a sztatinkezelés leállításának indoka. A kockázati csoportba tartozó betegeket (éhomi glükóz: 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², emelkedett trigliceridszintek, hypertonia) a nemzeti irányelveknek megfelelően klinikailag és biokémiaiilag is monitorozni kell.

Vénás thromboemboliás események

Az ún. FIELD vizsgálatban a tüdőembólia incidenciájának statisztikailag szignifikáns emelkedésről számoltak be (0,7% a placebocsoportban, 1,1% a fenofibrát csoportban; p=0,022), továbbá a mélyvénás thrombosis incidenciájának statisztikailag nem szignifikáns emelkedését észlelték; placebócsoport: 1,0% (48/4900 beteg) versus fenofibrát csoport: 1,4% (67/4895 beteg); p=0,074. A vénás thrombosisos események fokozott kockázata a thrombosis kockázati tényezői közé tartozó magasabb homociszteinszinttel és más, azonosítatlan tényezőkkel állhat kapcsolatban. Ennek a klinikai jelentősége nem tisztázott. Ezért elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknél, akiknek tüdőembólia szerepel a kórtörténetében.

Myasthenia gravis

Néhány esetben beszámoltak arról, hogy a sztatinok de novo myasthenia gravist vagy ocularis myastheniát okoztak, illetve súlyosbították ezeket, ha már korábban is fennálltak (lásd 4.8 pont). A Cholib alkalmazását le kell állítani, ha a tünetek súlyosbodnak. Beszámoltak a tünetek kiújulásáról, miután a beteg (ismét) alkalmazni kezdte ugyanazt vagy egy másik sztatin.

Segédanyagok

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Ez a gyógyszer narancssárga FCF élelmiszer-színezéket (E110) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek a Cholibbal.

Monoterápiákkal kapcsolatos kölcsönhatások

CYP 3A4- inhibitorok

A szimvasztatin a citokróm P450 3A4 szubsztrátja.

Többféle mechanizmus járulhat hozzá a HMG Co-A reduktáz inhibitoraival történő potenciális kölcsönhatásokhoz. Gyógyszerek és gyógynövény-készítmények, amelyek bizonyos enzimeket (pl. CYP3A4) és/vagy transzport útvonalakat (pl. OATP1B) gátolnak, növelhetik a szimvasztatin és szimvasztatinsav koncentrációját a plazmában, és a myopathia/rhabdomyolysis fokozott kockázatához vezethetnek.

A citokróm P450 3A4 erős inhibitorai növelik a myopathia és a rhabdomyolysis kockázatát, mégpedig azért, hogy a szimvasztatininterápia közben növelik a HMG-CoA-reduktáz-gátló aktivitást a plazmában. Ilyen inhibitorok közé tartoznak a következők: itraconazol, ketokonazol, pozakonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, HIV-proteáz-inhibitorok (pl. nelfinavir), kobicisztát, valamint nefazodon.

Az itraconazzal, ketokonazzal, pozakonazzal, eritromicinnel, klaritromicinnel, telitromicinnel, HIV-proteáz-inhibitorokkal (pl. nelfinavir), kobicisztával, valamint nefazodonnal való kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Ha az itraconazol-, ketokonazol-, pozakonazol-, eritromicin-, klaritromicin- vagy telitromicin-kezelés elengedhetetlen, akkor az ilyen kezelés időtartamára a Cholib-terápiát fel kell függeszteni. Körültekintően kell eljárni, ha a Cholibot bizonyos egyéb, kevésbé erős CYP 3A4-inhibitorokkal kombinálják, mint a flukonazol, verapamil vagy diltiazem (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Olvassa el az összes egyidejűleg alkalmazott gyógyszer alkalmazási előírását, hogy további információhoz jusson a szimvasztatinnal való potenciális kölcsönhatásairól és/vagy az enzim vagy transzporter potenciális módosulásairól, valamint a dózisok és kezelések esetleges módosításairól.

Danazol

A myopathia és a rhabdomyolysis kockázata nő danazol és szimvasztatin egyidejű alkalmazásakor. Danazolt szedő betegeknél a szimvasztatin napi adagja nem haladhatja meg a 10 mg-ot. Ezért a Cholib és a danazol együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Ciklosporin

A myopathia és a rhabdomyolysis kockázata nő ciklosporin és szimvasztatin egyidejű alkalmazásakor. Habár a mechanizmus nem teljesen tisztázott, a ciklosporinról kimutatták, hogy, feltehetően részben a CYP 3A4 és az OATP-1B1-transzporter gátlása miatt, növeli a szimvasztatinsav-plazmaexpozíciót (AUC). Mivel ciklosporint szedő betegek esetében a szimvasztatin napi adagja nem haladhatja meg a 10 mg-ot, a Cholib és a ciklosporin együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Amiodaron, amlodipin, diltiazem és verapamil

A myopathia és a rhabdomyolysis kockázata nő a napi 40 mg szimvasztatin és amiodaron, amlodipin, diltiazem vagy verapamil egyidejű alkalmazásakor.

Egy klinikai vizsgálatban a 80 mg szimvasztatint és amiodaront szedő betegek 6%-ánál jelentkezett myopathia, míg a csupán 80 mg szimvasztatinnal kezelt betegek 0,4%-ánál figyeltek meg ilyet.

Amlodipin és szimvasztatin egyidejű alkalmazása 1,6-szeresére növelte a szimvasztatinsav-expozíciót.

Diltiazem és szimvasztatin egyidejű alkalmazása, feltehetően a CYP 3A4 gátlása miatt, 2,7-szeres növekedést okozott a szimvasztatinsav-expozícióban.

Verapamil és szimvasztatin egyidejű alkalmazása, feltehetően a CYP 3A4 gátlása miatt, 2,3-szoros növekedést okozott a szimvasztatinsav-plazmaexpozícióban.

Amiodaront, amlodipint, diltiazemet vagy verapamilt szedő betegeknél a Cholib napi adagja nem haladhatja meg a 145 mg / 20 mg-ot.

A BCRP (Breast Cancer Resistant Protein) gátlószerei

A BCRP-t gátló gyógyszerek (pl. elbasvirt vagy grazoprevirt tartalmazó készítmények) egyidejű alkalmazása a szimvasztatin emelkedett plazmakoncentrációjához és a myopathia magasabb kockázatához vezethet (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Egyéb sztatinok és fibrátok

A gemfibrozil, valószínűleg a glükuronidációs útvonal gátlásával, 1,9-szeresére növeli a szimvasztatinsav-expozíciót (AUC). A myopathia és a rhabdomyolysis kockázata jelentősen nő gemfibrozil és szimvasztatin egyidejű alkalmazásakor. A rhabdomyolysis kockázata egyéb fibrátokat vagy sztatinokat egyidejűleg szedő betegek esetében is megnő. Ezért a Cholibnak gemfibrozillal, egyéb fibrátokkal vagy sztatinokkal együtt történő alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Niacin (nikotinsav)

Myopathia/rhabdomyolysis-eseteket hoztak összefüggésbe sztatinok és lipidmódosító dózisú (≥ 1 g/nap) niacin (nikotinsav) egyidejű alkalmazásával, mivel ismeretes, hogy a niacin és a sztatinok myopathiát okozhatnak önmagukban is.

Ha Cholib és lipidmódosító dózisban (≥ 1 g/nap) alkalmazott niacin (nikotinsav) vagy niacintartalmú gyógyszer kombinált terápiáját kívánja alkalmazni az orvos, alaposan mérlegelni kell a lehetséges előnyöket és kockázatokat, és gondosan monitorozni kell a beteget az izomfájdalom, -érzékenység, ill. -gyengeség bármely jele vagy tünete szempontjából, különösen a kezelés kezdeti hónapjaiban, illetve bármely gyógyszer dózisának növelésekor.

Fuzidinsav

A myopathia kockázata nőhet fuzidinsav sztatinokkal (beleértve a szimvasztatint is) egyidejűleg történő szisztémás alkalmazásakor. Ennek a kombinációnak az egyidejű alkalmazása növelheti mindkét hatóanyag plazmakoncentrációját. Ennek a kölcsönhatásnak a mechanizmusa még nem ismert; nem lehet tudni, hogy farmakodinámiai, farmakokinetikai kölcsönhatásról van-e szó vagy esetleg mindkettőről. Rhabdomyolysis eseteiről számoltak be (melyek némelyike halálos kimenetelű volt) olyan betegeknél, akik ilyen kombinációt kaptak.

Ha szükséges a fuzidinsav-kezelés, a Cholib-kezelést a fuzidinsav-kezelés teljes időtartamára fel kell függeszteni. (Lásd még 4.4 pont.)

Grépfrütlé

A grépfrütlé gátolja a CYP 3A4-et. Nagy (napi 1 litert meghaladó) mennyiségű grépfrütlé fogyasztása és szimvasztatin egyidejű bevétele 7-szeresére növelte a szimvasztatinsav-plazmaexpozíciót. Reggel 240 milliliter grépfrütlé fogyasztása és szimvasztatin esti bevétele 1,9-szeresére növeli a szimvasztatin plazmaexpozíciót. Ezért a Cholib-kezelés időszakában a grépfrütlé fogyasztása kerülendő.

Kolchicin

Veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a kolchicin és szimvasztatin egyidejű alkalmazásakor myopathiáról és rhabdomyolysiról számoltak be. Ezért kolchicint és Cholibot szedő veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében szoros klinikai monitorozás javasolt.

K-vitamin-antagonisták

A fenofibrát és a szimvasztatin fokozza a K-vitamin-antagonisták hatását, és növelhetik a vérzés kockázatát. Javasolt ezeknek az oralis antikoagulánsoknak a dózisát a kezelés elején egyharmaddal csökkenteni, majd szükség esetén az INR (nemzetközi normalizált ráta) monitorozása alapján fokozatosan beállítani. Az INR-t meg kell határozni a Cholib megkezdése előtt, majd a terápia elején kellő gyakorisággal annak biztosítására, hogy az INR-ben ne következzen be jelentős változás. Miután dokumentálták az INR stabilitását, attól kezdve elég olyan gyakorisággal monitorozni, ami szokásos az ilyen oralis antikoagulánsokat szedő betegek esetében. Ha a Cholib dózisát módosítják vagy leállítják, ugyanezt az eljárást kell megismételni. A Cholib-terápia az antikoagulánsokat nem szedő betegeknél nem okoz vérzést.

Glitazonok

A HDL-C reverzibilis paradox csökkenéséről számoltak be fenofibrát és glitazonok egyidejű alkalmazásakor. Ezért javasolt a HDL-C monitorozása, ha a Cholibot valamilyen glitazonnal együtt alkalmazzák, és tanácsos leállítani valamelyik terápiát, ha a HDL-C túl alacsony szintre csökken.

Rifampicin

Mivel a rifampicin erős CYP 3A4-induktor, amely interferál a szimvasztatin metabolizmusával, a hosszú távú rifampicin-terápiában részesülő betegeknél (pl. tuberculosis kezelése esetén) a szimvasztatin hatásvesztését tapasztalhatják. Egészséges önkénteseknél a rifampicin egyidejű alkalmazásakor a szimvasztatinsav- plazmaexpozíció 93%-kal csökkent.

Más gyógyszerek farmakokinetikájára kifejtett hatások

A fenofibrát és a szimvasztatin a CYP 3A4-nek sem nem inhibitora, sem nem induktora. Ezért nem várható, hogy a Cholib hatással lenne a CYP 3A4-en keresztül metabolizálódó hatóanyagok plazmakoncentrációjára.

A fenofibrát és a szimvasztatin a CYP 2D6-nak, a CYP 2E1-nek és a CYP 1A2-nek nem inhibitora. A fenofibrát a CYP 2C9-nek enyhe vagy közepesen erős inhibitora, és a CYP 2C19-nek és a CYP 2A6-nak gyenge inhibitora.

A Cholibot, valamint azzal párhuzamosan a CYP 2C19, CYP 2A6 vagy különösen a CYP 2C9 által metabolizált, szűk terápiás indexű gyógyszereket szedő betegeket gondosan monitorozni kell, és szükség esetén ezen gyógyszerek adagjának módosítása javasolt.

Szimvasztatin és fenofibrát közötti kölcsönhatás

Egészséges alanyok körében végzett két kis létszámú vizsgálatban (n = 12) és utána egy nagyobb vizsgálatban (n = 85) vizsgálták fenofibrát ismételt adagolásának hatását a szimvasztatin egy, illetve több adagjának farmakokinetikájára.

Az egyik vizsgálatban a szimvasztatin egyik fő aktív metabolitjának, a szimvasztatinsavnak az AUC-értéke 42%-kal csökkent (90% CI, 24%–56%), amikor egyszeri 40 mg szimvasztatinadagot kombináltak 160 mg fenofibrát ismételt adagolásával. A másik vizsgálatban [Bergman és társai, 2004] 80 mg szimvasztatin és 160 mg fenofibrát ismételt együttes adagolásakor a szimvasztatinsav AUC-értéke 36%-kal csökkent (90% CI, 30%–42%). A nagyobb vizsgálatban a szimvasztatinsav AUC-értékének 21%-os csökkenését (90% CI, 14%–27%) figyelték meg 40 mg szimvasztatin és 145 mg

fenofibrát ismételt esti, együttes adagolásakor. Ez nem különbözött lényegesen a szimvasztatin AUC-értékének 29%-os csökkenésétől (90% CI, 22%–35%), amelyet 12 órás különbséggel végzett beadás esetén figyeltek meg: 40 mg szimvasztatin este, 145 mg fenofibrát reggel.

Nem vizsgálták, hogy a fenofibrát hatással van-e a szimvasztatin más aktív metabolitjaira.

A kölcsönhatás pontos mechanizmusa nem ismert. A rendelkezésre álló klinikai adatok szerint az LDL-C csökkentésére kifejtett hatás nem tért el lényegesen a szimvasztatin-monoterápiától olyankor, amikor a kezelés megkezdésekor az LDL-C megfelelően beállított.

A legmagasabb engedélyezett adag, vagyis 40 vagy 80 mg szimvasztatin ismételt adagolása nem befolyásolta a fenofibrinsav dinamikus egyensúlyi (steady-state) plazmaszintjét.

A kölcsönhatásba lépő hatóanyagokra vonatkozó felírási javaslatokat az alábbi táblázat összegzi (lásd még: 4.2 és 4.3 pont).

Kölcsönhatásba lépő hatóanyagok	Felírási javaslatok
Erős CYP 3A4-inhibitorok: Itrakonazol Ketokonazol Flukonazol Pozakonazol Eritromicin Klaritromicin Telitromicin HIV-proteáz-inhibitorok (pl. nelfinavir) Nefazodon Kobicisztát	Cholibbal ellenjavallt
Danazol Ciklosporin	Cholibbal ellenjavallt
Gemfibrozil, egyéb sztatínok és fibrátok	Cholibbal ellenjavallt
Amiodaron Verapamil Diltiazem Amlodipin	Nem szabad túllépni a napi egy Cholib 145 mg/20 mg dózist, kivéve ha a klinikai előnyök meghaladják a kockázatot
Elbasvir Grazoprevir	Nem szabad túllépni a napi egy Cholib 145 mg/20 mg dózist
Glecaprevir Pibrentasvir	Cholibbal ellenjavallt
Niacin (nikotinsav) ≥ 1 g/nap	Cholibbal kerülendő, kivéve ha a klinikai előnyök meghaladják a kockázatot. A betegeknél monitorozni kell az izomfájdalom,-érzékenység és -gyengeség okozta minden panaszt vagy tünetet.
Fuzidinsav	A betegeket szorosán monitorozni kell. Fontolóra kell venni a Cholib-kezelés átmeneti felfüggesztését
Grépfrútlé	Cholibb szedésekor kerülendő
K-vitamin-antagonisták	Ezen orális antikoagulánsok dózisének az INR monitorozása alapján kell beállítani
Glitazonok	Monitorozni kell a HDL-C-t, és ha a HDL-C túl alacsony szintre csökken, valamelyik kezelést (a glitazont vagy a Cholibot) le kell állítani

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Cholib

Mivel a szimvasztatin ellenjavallt terhesség alatt (lásd alább), a Cholib is ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

Fenofibrát

A fenofibrát terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre megfelelő információ. Állatkísérletek során embriotoxikus hatásokat igazoltak a maternális toxicitás dózistartományában (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Ezért a fenofibrát terhesség alatt csak a várható előny és kockázat gondos mérlegelése után adható.

Szimvasztatin

A szimvasztatin ellenjavallt terhesség alatt. Terhes nőkben a biztonságosságot nem igazolták. A maternális szimvasztatinkezelés csökkentheti a magzatban a mevalonát szintjét, amely a koleszterin bioszintézisének prekursora. Ezek miatt az okok miatt a szimvasztatint nem szabad alkalmazni terhes nőknél, teherbe esni kívánó nőknél, illetve akik azt gyanítják, hogy terhesek. A szimvasztatinkezelést fel kell függeszteni a terhesség idejére, illetve amíg beigazolódik, hogy a nő nem terhes.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a fenofibrát, a szimvasztatin és/vagy a metabolitjaik kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Ezért a Cholib alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont).

Termékenység

Állatok esetében a termékenységre kifejtett reverzibilis hatásokat figyeltek meg (lásd 5.3 pont). Nem állnak rendelkezésre a Cholib használata során szerzett, termékenységre vonatkozó klinikai adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A fenofibrát nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A szimvasztatin forgalmazása során nyert adatok szerint ritkán szédülésről számoltak be. Ezt a mellékhatást figyelembe kell venni, ha a Cholib-terápia alatt a beteg gépjárművet vezet vagy gépet kezel.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Cholib-terápia alatt leggyakrabban jelentett gyógyszer mellékhatások a következők: emelkedett kreatininszint a vérben, felső légúti fertőzés, emelkedett thrombocytaszám, gastroenteritis, emelkedett alanin-aminotranszferázszint.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Négy kettős-vak, 24 hétig tartó klinikai vizsgálat során 1237 beteg kapott egyidejű fenofibrát- és szimvasztatinkezelést. Ennek a négy vizsgálatnak az összesített elemzése szerint a kezelés által kiváltott mellékhatások miatti kezelésmegszakítás aránya 5,0% volt (51 beteg az 1012-ből) 12 heti kezelés után a fenofibrát és a szimvasztatin 145 mg/20 mg napi dózisa mellett, és 1,8% volt (4 beteg a 225-ből) 12 heti kezelés után a fenofibrát és a szimvasztatin 145 mg/40 mg napi dózisa mellett.

A fenofibrátot és szimvasztatint egyidejűleg szedő betegek esetében jelentett, kezelés által kiváltott mellékhatások az alábbiakban vannak felsorolva, szervrendszer és előfordulási gyakoriság szerint.

A Cholib mellékhatásai megfelelnek a két hatóanyagára, a fenofibrátra és a szimvasztatinra jellemző mellékhatásoknak.

A mellékhatások előfordulási gyakoriságát az alábbiak szerint rangsorolták: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A fenofibrát és a szimvasztatin (Cholib) együttes alkalmazásakor megfigyelt mellékhatások

Szervrendszer	Mellékhatások	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	Felső légúti fertőzés, gastroenteritis	gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Emelkedett thrombocytaszám	gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Emelkedett alanin-aminotranszferázszint	gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Dermatitis és ekzema	nem gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett kreatininvérszint (lásd 4.3 és 4.4 pont)	Nagyon gyakori

Egyes mellékhatások leírása

Emelkedett kreatininvérszint: a betegek 10%-ánál észlelték a kiindulási értékhez képest 30 $\mu\text{mol/l}$ mértéket meghaladó kreatininszint-emelkedést fenofibrát és szimvasztatin együttes alkalmazásakor, míg sztatín-monoterápia esetén ez 4,4% volt. A kombinált terápiában részesülő betegek 0,3%-ánál volt klinikailag jelentős, 200 $\mu\text{mol/l}$ fölötti értéket elérő kreatininszint-emelkedés.

További információk a fix dózisú kombináció hatóanyagairól

Szimvasztatin vagy fenofibrátot tartalmazó gyógyszerek alkalmazásakor további mellékhatásokat is megfigyeltek a klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal követően. Ezek a reakciók potenciálisan a Cholib alkalmazásakor is előfordulhatnak, felsorolásuk alább található. A gyakorisági kategóriák a szimvasztatin és a fenofibrát EU-ban érvényes alkalmazási előírásaiból származó információkon alapulnak.

Szervrendszer	Mellékhatások (fenofibrát)	Mellékhatások (szimvasztatin)	Gyakoriság
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Csökkent haemoglobin		ritka
	Csökkent fehérvérsejtszám	Anaemia	ritka
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Hypersensitivitas		ritka
		Anaphylaxia	nagyon ritka
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Diabetes mellitus****	nem ismert
Pszichiátriai kórképek		Insomnia	nagyon ritka
		Alvászavar, akár rémálmokkal, depressio	nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás		nem gyakori
		Paraesthesia, szédülés, peripheriás neuropathia	ritka
		Memóriaavar/memóriavesztés	ritka
		Myasthenia gravis	nem ismert
Szem-betegségek		homályos látás, látáscsökkenés	ritka

Szervrendszer	Mellékhatások (fenofibrát)	Mellékhatások (szimvasztatin)	Gyakoriság
és szemészeti tünetek		Ocularis myasthenia	nem ismert
Érbetegségek és tünetek	Thromboemboliás megbetegedés (tüdőembólia, mélyvénás thrombosis)*		nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Interstitialis tüdőbetegség	nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Emésztőrendszeri betegségek és tünetek (hasi fájdalom, nausea, hányás, hasmenés, flatulentia)		gyakori
	Pancreatitis*		nem gyakori
		Székrekedés, dyspepsia	ritka
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Emelkedett transzaminázok		gyakori
	Cholelithiasis		nem gyakori
	Cholelithiasis szövődményei (pl. cholecystitis, cholangitis, epegörcs, stb.)		nem ismert
		Gamma-glutamil-transzferáz emelkedése	ritka
		Hepatitis/sárgaság Májelégtelenség	nagyon ritka
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Súlyos bőrreakciók (pl. erythema multiforme, Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermalis necrolysis stb.)		nem ismert
	A bőr túlérzékenysége (pl. kiütés, pruritus, urticaria)		nem gyakori
	Alopecia		ritka
	Fényérzékenységi reakciók		ritka
		Hypersensitivitas syndroma***	ritka
		<i>Gyógyszer okozta lichenoid kiütés</i>	nagyon ritka

Szervrendszer	Mellékhatások (fenofibrát)	Mellékhatások (szimvasztatin)	Gyakoriság
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Izomrendellenességek (pl. myalgia, myositis, izomgörcsök és -gyengeség)		nem gyakori
	Rhabdomyolysis veseelégtelenséggel vagy a nélkül (lásd 4.4 pont)		ritka
		Myopathia** Immunmediált nekrotizáló miopátia (lásd 4.4 pont) Tendinopathia	ritka nem ismert
		izomszakadás	nagyon ritka
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Szexuális dysfunctio		nem gyakori
		Erectilis dysfunctio	nem ismert
		Gynecomastia	nagyon ritka
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Asthenia	ritka
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett homociszteinvérszint (lásd 4.4 pont)*****		nagyon gyakori
	Emelkedett karbamidszint a vérben		ritka
		Emelkedett alkalikusfoszfatázvérszint	ritka
		Emelkedett kreatin-foszfokinázvérszint	ritka
		Emelkedett glikált haemoglobin	nem ismert
		Emelkedett vércukorszint	nem ismert

Egyes mellékhatások leírása

Pancreatitis

*A FIELD vizsgálatban, amely egy randomizált, placebókontrollos vizsgálat volt 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő 9795 beteg részvételével, a fenofibrátot kapó betegeknek, a placebót szedő betegekhez viszonyítva a pancreatitis esetek számának statisztikailag szignifikáns emelkedését észlelték (0,8% versus 0,5%; p=0,031).

Thromboembolia

* A FIELD vizsgálatban a tüdőembólia incidenciájának statisztikailag szignifikáns emelkedéséről számoltak be (0,7%, 32/4900 beteg a placebócsoporthoz versus 1,1%, 53/4895 beteg a fenofibrátcsoporthoz; p=0,022), továbbá a mélyvénás thrombosis incidenciájának statisztikailag nem szignifikáns emelkedését észlelték; placebócsoporthoz: 1,0% (48/4900 beteg) versus fenofibrátcsoporthoz: 1,4% (67/4895 beteg); p=0,074.

Myopathia

** Egy klinikai vizsgálatban myopathia gyakran fordult elő a napi 80 mg-os szimvasztatinadaggal kezelt betegek esetében, összehasonlítva a napi 20 mg-mal kezelt betegekkel (1,0% vs 0,02%)

Hypersensitivitas syndroma

*** Ritkán nyilvánvaló hypersensitivitas syndromát is jelentettek, amely több tünetet mutatott a következők közül: angiooedema, lupusszerű syndroma, polymyalgia rheumatica, dermatomyositis, vasculitis, thrombocytopenia, eosinophilia, gyorsult süllyedés, arthritis és arthralgia, urticaria, photosensitivitas, láz, kipirulás, dyspnoe és rossz közérzet.

Diabetes mellitus

**** Diabetes mellitus: A kockázati csoportba tartozó betegeket (éhomi glükóz: 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², emelkedett trigliceridszintek, hypertonia) klinikailag és biokémiaiilag is monitorozni kell, a nemzeti irányelveknek megfelelően.

Emelkedett homocisztein-vérszint

***** A FIELD vizsgálatban a homocisztein-vérszint átlagos emelkedése a fenofibráttal kezelt betegek esetében 6,5 µmol/l volt, és a fenofibrátkezelés leállítását követően reverzibilis volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Cholib

Nincs ismert specifikus antidotum. Túlادagolás gyanúja esetén tüneti kezelést és megfelelő szupportív intézkedéseket kell alkalmazni, szükség szerint.

Fenofibrát

Fenofibrát-túlادagolásról nagyon kevés jelentés érkezett. Az esetek többségében nem számoltak be túlادagolási tünetekről. A fenofibrát nem eliminálható haemodialysis útján.

Szimvasztatin

Szimvasztatin-túlادagolásról kevés esetben számoltak be; a legnagyobb bevett adag 3,6 g volt. Minden beteg szövődmény nélkül felépült. Túlادagolás esetén nincs különleges kezelés. Ilyen esetben tüneti és szupportív intézkedéseket kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Lipidszintcsökkentő szerek, HMG-CoA-reduktáz-gátlók és egyéb lipidszintcsökkentő szerek kombinációi, ATC kód: C10BA04

Hatásmechanizmus

Fenofibrát

A fenofibrát egy fibrinsavszármazék, amelynek emberben kimutatott lipidszintcsökkentő hatásait a peroxiszóma-proliferátor által aktivált alfa receptor (PPAR α) aktiválása közvetíti.

A PPAR α aktiválásán keresztül a fenofibrát aktiválja a lipoprotein-lipáz termelését, és csökkenti az apoprotein CIII termelését. A PPAR α aktiválása az apoprotein AI és AII szintézisének fokozódását is indukálja.

Szimvasztatin

A szimvasztatin inaktív lakton, amely a májban hidrolizálódik a megfelelő aktív béta-hidroxisav-formára, amely erős aktivitást mutat a HMG-CoA reduktáz (3 hidroxi - 3 metil-glutaril-CoA-reduktáz)

gátlásában. Ez az enzim katalizálja a HMG-CoA konvertálódását mevalonáttá, ami a koleszterin bioszintézisében egy korai és sebességszabályozó lépés.

Cholib

A Cholib fenofibrátot és szimvasztatint tartalmaz, amelyek a fent leírtak szerint különböző módon hatnak.

Farmakodinámiás hatások

Fenofibrát

A fenofibrátnak a lipoprotein-frakciókra kifejtett hatását elemző vizsgálatok az LDL- és a VLDL-koleszterin (VLDL-C) szintjeinek csökkentését mutatták. Az LDL- és VLDL-trigliceridek csökkentek. Az összhatás az alacsony és nagyon alacsony sűrűségű lipoproteinek és a nagy sűrűségű lipoproteinek arányának csökkenése.

A fenofibrátnak uricosuriás hatása van, amely a húgysavszint kb. 25%-os csökkenését eredményezi.

Szimvasztatin

A szimvasztatinról kimutatták, hogy csökkenti mind a normál, mind az emelkedett LDL-C koncentrációt. Az LDL nagyon alacsony denzitású proteinből (VLDL) képződik, és elsősorban a nagy affinitású LDL-receptor által katabolizálódik. A szimvasztatin LDL-csökkentő hatásmechanizmusának részét képezheti mind a VLDL-C koncentrációjának csökkentése, mind az LDL-receptor indukálása, ami az LDL-C csökkent termeléséhez és fokozott katabolizmusához vezet. Az apolipoprotein B szintén jelentősen csökken a szimvasztatinkezelés alatt. Ezen túlmenően a szimvasztatin mérsékelten növeli a HDL-C-t, és csökkenti a plazma-TG-t. Ezen változások következtében a TC:HDL-C és az LDL:HDL-C arány is csökken.

Cholib

A szimvasztatin és a fenofibrát említett hatásai egymást kiegészítik.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Cholib

A klinikai programban négy pivotális klinikai vizsgálatot végeztek. Összesen 7583, kevert dyslipidaemiában szenvedő beteg lépett be a 6 hetes bevezető sztatinperiódusba. Közülük 2474 beteget randomizáltak 24 hetes kezelésre, 1237 beteg kapott fenofibrátot és szimvasztatint együtt, 1230 beteg pedig sztatin-monoterápiában részesült, minden esetben esti adagolással.

Alkalmazott sztatin típusok és -dózisok:

Vizsgálat	6 hetes sztatinbevezetés	0–12. hét		12–24. hét	
		Sztatin-monoterápia	Fenofibrát/szimvasztatin kombinációja	Sztatin-monoterápia	Fenofibrát/szimvasztatin kombinációja
0501	szimvasztatin 20 mg	szimvasztatin 40 mg	szimvasztatin 20 mg	szimvasztatin 40 mg	szimvasztatin 40 mg
0502	szimvasztatin 40 mg	szimvasztatin 40 mg	szimvasztatin 40 mg	szimvasztatin 40 mg	szimvasztatin 40 mg
0503	atorvasztatin 10 mg	atorvasztatin 10 mg	szimvasztatin 20 mg	atorvasztatin 20 mg	szimvasztatin 40 mg
0504	pravasztatin 40 mg	pravasztatin 40 mg	szimvasztatin 20 mg	pravasztatin 40 mg	szimvasztatin 40 mg

Cholib 145/40

A 0502-es jelű vizsgálatban fenofibrát-szimvasztatin kombináció állandó dózisát és sztatin komparátort értékelték 24 hetes kettős-vak időszakban. Az elsődleges hatásossági kritérium az volt,

hogy a 145 mg fenofibrát + 40 mg szimvasztatin kombináció a 12. héten hatásosabban csökkentse a TG-t és az LDL-C-t és növelje a HDL-C-t, mint a 40 mg szimvasztatin.

Mind 12., mind 24. hét után a 145 mg fenofibrát + 40 mg szimvasztatin kombináció (F145/S40) hatásosabbnak bizonyult a TG csökkentése és a HDL-C növelése tekintetében, mint a 40 mg szimvasztatin (S40).

Az LDL-C csökkenése tekintetében az F145/S40 kombináció csak 24 hét után volt hatásosabb, mint az S40: 12. hét után csak nem szignifikáns 1,2%-os járulékos csökkenést figyeltek meg, ami a 24. hétre statisztikailag szignifikáns 7,2%-os járulékos csökkenéssé vált.

A TG-, az LDL-C- és a HDL-C-érték százalékos változása a kiinduláshoz képest a 12. és a 24. héten				
A vizsgálati alanyok mintájának teljes elemzése				
Lipid paraméter (mmol/l)	Feno 145 + Szimva 40 (N=221)	Szimva 40 (N=219)	Kezelések összehasonlítása*	P-érték
12 hét után	%-os változás Átlag (SD)			
TG	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
LDL-C	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
HDL-C	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
24 hét után	%-os változás Átlag (SD)			
TG	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
LDL-C	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
HDL-C	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

*A kezelések összehasonlítása tartalmazza a Feno 145 + Szimva 40 és a Szimva 40 közötti legkisebb négyzetes középértékek különbségét, valamint a megfelelő 95%-os konfidenciaintervallumot.

Az alábbi táblázat mutatja a releváns biológiai paraméterek eredményeit 24 hét után.

Az F145/S40 statisztikailag szignifikánsan nagyobb hatásosságot mutatott minden paraméter változásában, kivéve az ApoA1 emelkedését.

A TC, non-HDL-C, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI és fibrinogén százalékos változás ANCOVA (kovariancia-analízis) értéke, a vizsgálat megkezdése és a 24. hét között – a vizsgálati alanyok mintájának teljes elemzése					
Paraméter	Kezelési csoport	N	Átlag (SD)	Kezelések összehasonlítása*	P-érték
TC (mmol/l)	Feno 145 + Szimva 40	213	-4,95 (18,59)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
	Szimva 40	203	1,69 (20,45)		
Non-HDL-C (mmol/l)	Feno 145 + Szimva 40	213	-7,62 (23,94)	-10,33 (-14,94; -5,72)	<0,001
	Szimva 40	203	2,52 (26,42)		
Apo AI (g/l)	Feno 145 + Szimva 40	204	5,79 (15,96)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084
	Szimva 40	194	4,02 (13,37)		
Apo B (g/l)	Feno 145 + Szimva 40	204	-2,95 (21,88)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
	Szimva 40	194	6,04 (26,29)		

Apo B/Apo AI	Feno 145 + Szimva 40 Szimva 40	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
Fibrinogén* (g/l)	Feno 145 + Szimva 40 Szimva 40	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

*A kezelések összehasonlítása tartalmazza a Feno 145 + Szimva 40 és a Szimva 40 közötti legkisebb négyzetes középértékek különbségét, valamint a megfelelő 95%-os konfidenciaintervallumot.

LS (legkisebb négyzetes középértékek) SD (standard eltérés, szórás)

Cholib 145/20

A 0501-es jelű vizsgálatban fenofibrát-szimvasztatin kombináció 2 különböző dózist értékelték 40 mg szimvasztatinnal összehasonlítva 24 hetes, kettős-vak időszakban. Az elsődleges hatásossági kritérium az volt, hogy a 145 mg fenofibrát + 20 mg szimvasztatin kombináció a 12. héten hatásosabban csökkentse a TG-t és az LDL-C-t és növelje a HDL-C-t, mint a 40 mg szimvasztatin.

Átlagos százalékos változás a kiinduláshoz képest a 12. héten				
A vizsgálati alanyok mintájának teljes elemzése				
Paraméter	Feno 145 + Szimva 20 (N=493) Átlag (SD)	Szimva 40 (N=505) Átlag (SD)	Kezelések összehasonlítása*	P-érték
TG (mmol/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
LDL-C (mmol/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	NA
HDL-C (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
TC (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Non-HDL-C (mmol/l)	-9,79 (21,32)	-9,79 (20,14)	-0,11 (-2,61; 2,39)	0,931
Apo AI (g/l)	3,97 (13,15)	0,94 (13,03)	2,98 (1,42; 4,55)	<0,001
Apo B (g/l)	-6,52 (21,12)	-7,97 (17,98)	1,22 (-1,19; 3,63)	0,320
Apo B/Apo AI	-8,49 (24,42)	-7,94 (18,96)	-0,73 (-3,44; 1,97)	0,595
Fibrinogen (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

*A kezelések összehasonlítása tartalmazza: a Feno 145 + Szimva 20 és a Szimva 40 közötti legkisebb négyzetes középértékek különbségét, valamint a megfelelő 95%-os konfidenciaintervallumot.

A kezelés első 12 hete után a 145 mg fenofibrát + 20 mg szimvasztatin kombináció kedvezőbbnek bizonyult a 40 mg szimvasztatinhoz képest a TG csökkenése és a HDL-C növekedése tekintetében, de nem felelt meg a non-inferioritási kritériumnak az LDL-C tekintetében. A 145 mg fenofibrát + 20 mg szimvasztatin kombináció statisztikailag szignifikánsan hatásosabban növelte az apoA1-et, és csökkentette a fibrinogént, mint a 40 mg szimvasztatin.

Támogató vizsgálat

Az Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) lipidvizsgálat egy randomizált placebokontrollos vizsgálat volt, amelyet 5518, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, a szimvasztatin mellett fenofibráttal kezelt beteg bevonásával végeztek. A fenofibrát plusz szimvasztatin kezelés mellett nem mutatkozott szignifikáns különbség a szimvasztatin-monoterápiához képest a nem halálos myocardialis infarctust, a nem halálos stroke-ot és a kardiovaszkuláris halálozást magában foglaló elsődleges kompozit végpontban (relatív házard [HR]: 0,92; 95%-os CI: 0,79-1,08, p=0,32; abszolút kockázat csökkenése: 0,74%). Dyslipidaemiás betegek – vagyis a definíció szerint azok, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a HDL-C-szint az alsó tercilisbe (≤ 34 mg/dl vagy 0,88 mmol/l), a trigliceridszint pedig a felső tercilisbe (≥ 204 mg/dl vagy 2,3 mmol/l) esett – előre meghatározott alcsoportjában a fenofibrát plusz szimvasztatin kezelés mellett az elsődleges kompozit végpont 31%-os relatív csökkenését tapasztalták a szimvasztatin-monoterápiához képest (relatív házard [HR]: 0,69; 95%-os KI: 0,49-0,97, p=0,03; abszolút kockázat csökkenése: 4,95%). Egy másik, előre meghatározott alcsoport elemzése során statisztikailag szignifikáns összefüggést találtak a kezelés és a nemek között (p=0,01), ami azt mutatja, hogy a kombinációs kezelés férfiaknál lehetséges terápiás előnyt jelent (p=0,037), míg a kombinációs terápiában részesülő nők esetében az elsődleges végpontra vonatkozóan potenciálisan magasabb kockázat várható, mint a szimvasztatin-monoterápia mellett

($p=0,069$). Ezt nem figyelték meg a dyslipidaemiás betegek fent említett alcsoportjában, de a fenofibrát plusz szimvasztatin kombinációval kezelt dyslipidaemiás nők esetében az előny sem volt egyértelműen bizonyított, és ebben az alcsoportban nem volt kizárható a lehetséges káros hatás.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek esetében minden korosztálynál eltekint a Cholib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől kombinált dyslipidaemiában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az aktív metabolitok (fenofibrinsav és szimvasztatinsav) AUC, AUC(0-t) és C_{max} értékeinek összehasonlítására szolgáló geometriai közép arányok és 90%-os konfidenciaintervallumok mind a 80–125%-os bioekvivalenciai intervallumban voltak a fix dózisos kombinációt jelentő Cholib 145 mg/20 mg tableta, valamint a klinikai programban külön tablettában alkalmazott 145 mg fenofibrát és 20 mg szimvasztatin együtt történő bevétele után.

Az inaktív szimvasztatin-anyavegyület geometriai közép maximális plazmaszintje (C_{max}) a fix dózisos kombinációt jelentő Cholib 145 mg/20 mg tableta esetében 2,7 ng/ml volt, a klinikai programban külön tablettában alkalmazott 145 mg fenofibrát és 20 mg szimvasztatin együtt történő bevétele esetén pedig 3,9 ng/ml.

A szimvasztatin-plazmaexpozíció (AUC és AUC (0-t)) összehasonlítására szolgáló geometriai közép arányok mind a 80–125%-os bioekvivalenciai intervallumban voltak a fix dózisos kombinációt jelentő Cholib 145 mg/20 mg tableta esetében, valamint a klinikai programban külön tablettában alkalmazott 145 mg fenofibrát és 20 mg szimvasztatin együtt történő bevétele esetén.

Felszívódás

A fenofibrát a maximális plazmakoncentrációt (C_{max}) 2–4 órával az orális alkalmazás után éri el. A folyamatos kezelés során a plazmakoncentráció stabil szintre áll be bármely betegnél.

A fenofibrát nem oldódik a vízben, és a felszívódás elősegítése érdekében étkezéskor kell bevenni. A 145 mg-os fenofibrát tableta gyártásakor alkalmazott mikronizált fenofibrát és a NanoCrystal® technológia segíti a felszívódást.

A korábbi generációs fenofibrát készítményektől eltérően ennek a készítménynek a maximális plazmakoncentrációja és teljes expozíciója független az étkezésektől.

Egy, az étkezésnek a felszívódásra gyakorolt hatását tanulmányozó vizsgálat során a 145 mg-os fenofibrát tablettának ezt a kiszorítási formáját egészséges férfiaknál és nőknél alkalmazták éhgyomorral, ill. zsíros étel fogyasztása után. Az eredmény azt mutatta, hogy a fenofibrinsav expozícióját (AUC és C_{max}) nem befolyásolja az étkezés.

Ezért a Cholib-ot az étkezésekre való tekintet nélkül be lehet venni.

Egyszeri adag beadását követő és folyamatos kezelés közben végzett kinetikai vizsgálatok egyaránt azt mutatták, hogy a gyógyszer nem halmozódik fel.

A szimvasztatin egy inaktív lakton, in vivo hidrolizálódik a megfelelő aktív béta-hidroxisav-formára, mely utóbbi erős HMG-CoA-reduktáz-inhibitor. A hidrolízis főként a májban megy végbe, a hidrolízis sebessége humán plazmában nagyon lassú.

A szimvasztatin jól felszívódik, és kifejezett hepaticus elsődleges (first-pass) extrakción esik át. A májban történő extrakció a máj véráramlásától függ. A máj az aktív forma hatásának elsődleges helye. A szimvasztatin egyetlen orális dózisa után a béta-hidroxisav szisztémás keringésben való elérhetősége a dózis 5%-ánál is kevesebb. Az aktív inhibitorok maximális plazmakoncentrációjukat

a szimvasztatin bevétele után kb. 1–2 órával érik el. Az egyidejű étkezés nem befolyásolja a felszívódást.

Szimvasztatin egyszeri, valamint többszöri dózisának farmakokinetikája azt mutatta, hogy a gyógyszer nem akkumulálódik többszöri adag után sem.

Eloszlás

A fenofibrinsav erősen kötődik a plazma albuminhoz (több mint 99%).

A szimvasztatinnak és aktív metabolitjának fehérjekötődése > 95%.

Biotranszformáció és elimináció

Oralis alkalmazás után a fenofibrátot észterázok gyorsan hidrolizálják fenofibrinsavvá, amely az aktív metabolit. A plazmában a fenofibrát nem mutatható ki változatlan formában. A fenofibrát a CYP 3A4-nek nem szubsztrátja. Nem történik hepaticus microsomalis metabolizmus.

A gyógyszer főként a vizelettel választódik ki. Gyakorlatilag a gyógyszer teljes adagja 6 napon belül eliminálódik. A fenofibrát főként fenofibrinsav és annak glükuronid-konjugátuma formájában választódik ki. Idős betegeknél a fenofibrinsav látszólagos teljes plazma clearance-e nem módosul.

Egyszeri dózis beadását követő és folyamatos kezelés közben is végzett kinetikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a gyógyszer nem halmozódik fel. A fenofibrinsav nem eliminálható haemodialysis útján.

Átlagos plazma felezési idő: a fenofibrinsav eliminációs felezési ideje a plazmában hozzávetőlegesen 20 óra.

A szimvasztatin a BCRP efflux transzporter és a CYP 3A4 egyik szubsztrátja.. A szimvasztatint az OATP1B transzporter aktívan veszik fel a hepatocitákba. A szimvasztatin humán plazmában jelen lévő legfőbb metabolitjai a béta-hidroxisav és négy további aktív metabolit. Egyszeri radioaktív szimvasztatin orális dózisa után embernél 96 órán belül kiválasztódott a radioaktivitás 13%-a a vizelettel, 60%-a pedig a széklettel. A székletből visszanyert mennyiség tartalmazza az epével kiválasztott, felszívódott gyógyszer-ekvivalenst és a fel nem szívódott gyógyszert is. A béta-hidroxisav metabolit intravénás injekciója után az átlagos felezési idő 1,9 óra volt. Az intravénás dózisnak átlagosan csupán 0,3%-a választódott ki a vizelettel inhibitoroként.

Egészséges alanyok körében végzett két kis létszámú vizsgálatban (n=12) és utána egy nagyobb vizsgálatban (n=85) vizsgálták fenofibrát ismételt adagolásának a szimvasztatin egy, illetve több adagjának farmakokinetikájára gyakorolt hatását.

Az egyik vizsgálatban a szimvasztatin egyik fő aktív metabolitjának, a szimvasztatinsavnak az AUC-értéke 42%-kal csökkent (90% CI, 24%–56%), amikor egyszeri 40 mg szimvasztatinadagot kombináltak 160 mg fenofibrát ismételt adagolásával. A másik vizsgálatban (Bergman és társai, 2004) 80 mg szimvasztatin és 160 mg fenofibrát ismételt együttes adagolásakor a szimvasztatinsav AUC-értéke 36%-kal csökkent (90% CI, 30%–42%). A nagyobb vizsgálatban a szimvasztatinsav AUC-értékének 21%-os csökkenését (90% CI, 14%–27%) figyelték meg 40 mg szimvasztatin és 145 mg fenofibrát ismételt esti együttes adagolásakor. Ez nem különbözött szignifikánsan a szimvasztatinsav AUC-értékének 29%-os csökkenésétől (90% CI, 22%–35%), amelyet 12 órás különbséggel végzett beadás esetén figyeltek meg: 40 mg szimvasztatin este, 145 mg fenofibrát reggel.

Nem vizsgálták, hogy a fenofibrát hatással van-e a szimvasztatin más aktív metabolitjaira.

A kölcsönhatás pontos mechanizmusa nem ismert. A rendelkezésre álló klinikai adatok szerint az LDL-C csökkentésére kifejtett hatás nem tért el lényegesen a szimvasztatin-monoterápiától olyankor, amikor a kezelés megkezdésekor az LDL-C megfelelően beállított.

A legmagasabb engedélyezett adag, vagyis 40 vagy 80 mg szimvasztatin ismételt adagolása nem befolyásolta a fenofibrinsav egyensúlyi (steady-state) plazmaszintjét.

Különleges betegcsoportok

Az SLCO1B1 gén c.521T>C allél hordozóinál kisebb az OATP1B1 aktivitás. A fő metabolit, a szimvasztatinsav átlagos expozíciója (AUC) a C allél heterozigóta hordozóiban (CT) 120%, a homozigóta hordozókban (CC) pedig 221%, a leggyakoribb genotípust hordozó (TT) betegekhez viszonyítva. Az európai populációban a C allél előfordulási gyakorisága 18%. SLCO1B1 polimorfizmussal rendelkező betegek esetében fennáll a szimvasztatin fokozott expozíciójának kockázata, ami a rhabdomyolysis fokozott kockázatához vezethet (lásd 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Cholib fix dózisu kombinációval nem végeztek preklinikai vizsgálatokat.

Fenofibrát

Akut toxicitásra vonatkozó vizsgálatok nem eredményeztek releváns információt a fenofibrát specifikus toxicitásáról.

A fenofibrát aktív metabolitjának, a fenofibrinsavnak három hónapos, orális alkalmazásával, patkányokon végzett, nem klinikai vizsgálat során a következőket figyelték meg: vázizomrendszeri toxicitás (különösen az I-es típusú – lassú oxidatív – myorostokban gazdag izmoknál), cardialis degeneratio, anaemia és csökkent testsúly. A vázizomrendszer toxicitásánál az expozíció legalább 50-szerese volt a humán expozíciónak, a cardiomyotoxicitásnál az expozíció pedig több mint 15-szöröse volt a humán expozíciónak.

Reverzibilis fekélyek és erosiók alakultak ki kutyák gastrointestinalis rendszerében, miután a kutyákat 3 hónapig a klinikai AUC-hez képest kb. 7-szeres expozícióval kezelték.

A fenofibrát mutagenitási vizsgálatai negatívak voltak.

Karcinogenitási vizsgálatok során patkányokban és egerekben májtumorokat találtak, ami a peroxiszóma-proliferációnak tulajdonítható. Ezek a változások a rágszálókra jellemzők, és hasonló dózisszintek esetén más fajknál nem figyeltek meg ilyet. Ennek a körülménynek nincs jelentősége a humán terápiás alkalmazás során.

Egereken, patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem tártak fel teratogén hatást. Embriotoxikus hatásokat figyeltek meg az anyai toxicitás dózistartományában. Magas dózisok esetén a vemhesség megnyúlását és ellési problémákat figyeltek meg.

Fenofibráttal végzett nem klinikai reprodukciós toxicitási vizsgálatok során nem észleltek termékenységre kifejtett hatást. Viszont reverzibilis hypospermiát, testicularis vacuolisatiót és ovarium-éretlenséget figyeltek meg krónikus toxicitási vizsgálatok során, melyeket fenofibrinsavval végeztek fiatal kutyákon.

Szimvasztatin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételdózis-toxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a szimvasztatin alkalmazásakor humán vonatkozásban nem várható más kockázat, mint amit a farmakológiai mechanizmus alapján várni lehet. Patkányoknál és nyulaknál a szimvasztatin maximálisan tolerált dózisa nem okozott magzati malformatiót, és nem volt hatással a termékenységre, a reprodukciós funkcióra vagy a neonatalis fejlődésre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

Butil-hidroxi-anizol (E320)
Laktóz-monohidrát
Nátrium-lauril-szulfát
Hidegen duzzadó (kukorica)keményítő
Dokuzát-nátrium
Szacharóz
Citrómsav-monohidrát (E330)
Hipromellóz (E464)
Kroszpovidon (E1202)
Magnézium-sztearát (E572)
Mikrokristályos cellulóz és vízmentes kolloid szilícium-dioxid keveréke
Aszkorbinsav (E300)

Filmbevonat:

Poli(vinil-alkohol) – részben hidrolizált (E1203)
Titán-dioxid (E171)
Talkum (E553b)
Szójalecitin (E322)
Xantángumi (E415)
Vörös vas-oxid (E172)
Sárga vas-oxid (E172)
Narancssárga FCF (E110)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alu/Alu buborékcsomagolás
Kiszerelés: 10, 30 és 90 filmtabletta.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Viatrix Healthcare Limited

Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/13/866/001-002

EU/1/13/866/005

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. augusztus 26.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. május 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cholib 145 mg/40 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy filmtabletta 145 mg fenofibrátot és 40 mg szimvasztatint tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag(ok):

Egy filmtabletta 194,7 mg laktózt (laktóz-monohidrát formájában), 145 mg szacharózt és 0,8 mg szójalecitint (E322) tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Ovális, mindkét oldalán domború, téglavörös színű filmtabletta, lekerekített élekkel, egyik oldalán „145/40” felirattal. Körülbelül 19,3 × 9,3 mm átmérőjű és 840 mg tömegű filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Cholib kevert dyslipidaemiában szenvedő, magas cardiovascularis kockázatú felnőtt betegek számára a diéta és a testmozgás melletti adjuváns kezelésként javallott a trigliceridszint csökkentése és a HDL-C-szint növelése céljából olyan esetekben, amikor az LDL-C-szint a szimvasztatin-monoterápia megfelelő dóziséval megfelelően kontrollálható.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A hyperlipidaemia kiváltó okát, például a nem kontrollált 2-es típusú diabetes mellitust, hypothyreosist, nephrosis syndromát, dysproteinaemiát, obstruktív májbetegséget, gyógyszeres kezelést (pl. orális ösztrogének), alkoholizmust megfelelően kezelni kell, mielőtt a Cholib-terápiáról döntés születne, továbbá a beteget standard koleszterin- és triglicerid-csökkentő diétára kell állítani, amelyet a kezelés alatt végig fenn kell tartani.

Adagolás

A javasolt adag napi egy tablettát. A betegnek kerülnie kell a grépfrútlé fogyasztását (lásd 4.5 pont).

A terápiás választ a szérumlipidértékek meghatározásával kell monitorozni (összcholeszterin (TC), LDL-C, trigliceridek (TG)).

Idős (65 éves vagy idősebb) betegek esetén

Nincs szükség az adagolás módosítására. A szokásos adag javasolt, kivéve ha olyan csökkent vesefunkció áll fenn, ahol a becsült glomeruláris filtrációs ráta < 60 ml/perc/1,73 m², amikor a Cholib ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Veseelégtelenségben szenvedő betegek

A Cholib ellenjavallt közepes fokú vagy súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek számára, akiknél a becsült glomeruláris filtrációs ráta < 60 ml/perc/1,73 m² (lásd 4.3 pont).

A Cholib elővigyázatosan alkalmazandó enyhe veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében, akiknél a becsült glomeruláris filtrációs ráta 60 és 89 ml/perc/1,73 m² között van (lásd 4.4 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek

A Cholibot nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegek körében, ezért ebben a populációban alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülők

A Cholib alkalmazása ellenjavallt 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél (lásd 4.3 pont).

Egyidejűleg alkalmazott terápia

Ha a betegek elbasvir vagy grazoprevir tartalmú készítményeket szednek a Cholibbal egyidejűleg, akkor a szimvasztatin adagolása nem haladhatja meg a napi 20 mg-ot. (Lásd 4.4 és 4.5 pont).

Az alkalmazás módja

A tablettát egészben, egy pohár vízzel kell lenyelni. A tablettát nem szabad összetörni vagy szétrágni. A gyógyszer étkezéskor, de étkezéstől függetlenül is be lehet venni (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival, földimogyoróval, szójával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd még 4.4 pont).
- Ismert fényérzékenység vagy fototoxikus reakció fibrátokkal vagy ketoprofennel történő kezeléskor.
- Aktív májbetegség vagy a szérumtranszaminázok ismeretlen eredetű, tartósan emelkedett szintje.
- Ismert epehólyag-betegség.
- Krónikus vagy akut pancreatitis, kivéve a súlyos hypertriglyceridaemia következtében fellépő akut pancreatitist.
- Közepes fokú vagy súlyos veseelégtelenség (becsült glomeruláris filtrációs ráta < 60 ml/perc/1,73 m²).
- Erős CYP3A4-gátlók (az AUC értékét 5-szörösére vagy nagyobbra növelő anyagok) (pl.: itakonazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol, HIV proteáz inhibitorok (pl. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, nefazodon és kobicisztát-tartalmú gyógyszerek) egyidejű alkalmazása (lásd 4.4 és 4.5 pont).
- Gemfibrozil, ciklosporin vagy danazol egyidejű alkalmazása (lásd 4.4 és 4.5 pont).
- Glecaprevir, pibrentasvir, elbasvir vagy grazoprevir egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 pont).
- Gyermekek (18 évesnél fiatalabbak).
- Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).
- Sztatinok és/vagy fibrátok hatására kialakuló myopathia és/vagy rhabdomyolysis az egyéni kórtörténetben, vagy a normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó, igazolt kreatin-foszfokináz-emelkedés korábbi sztatinkezelés alatt (lásd 4.4 pont).
- Amiodaron, verapamil, amlodipin vagy diltiazem egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Izomzat

Vázizomrendszeri toxicitást – beleértve veseelégtelenséggel járó vagy a nélküli rhabdomyolysis ritka eseteit is – jelentettek lipidcsökkentő hatóanyagok (pl. fibrátok vagy sztatinok) alkalmazásakor. Ismert, hogy a sztatinokhoz és fibrátokhoz kapcsolódó myopathia kockázata az egyes összetevők dóziséval és a fibrát jellegével áll összefüggésben.

Szállítófehérjék csökkent funkciója

A hepatikus OATP szállítófehérjék csökkent funkciója növelheti a szimvasztatin szisztémás expozícióját, így növekedhet a myopathia és a rhabdomyolysis kockázata. A funkciócsökkenés

előfordulhat kölcsönhatásba lépő gyógyszerek (pl. ciklosporin) okozta gátlás következtében, vagy olyan betegeknél is, akik SLCO1B1 c.521T>C genotípus hordozók.

A kevésbé aktív OATP1B1 fehérjét kódoló SLCO1B1 gén allélt (c.521T>C) hordozó betegek esetében megnő a szimvasztatin szisztémás expozíciója, ami növeli a myopathia kockázatát. A nagy dózisu (80 mg) szimvasztatinnal járó myopathia kockázat általában 1% körül van, genetikai vizsgálat nélkül. A SEARCH klinikai vizsgálat eredményei alapján a homozigóta C allél hordozóknál (más néven CC), akiket 80 mg szimvasztatinnal kezeltek, az egy éven belüli myopathia kockázata 15%, míg a heterozigóta C allél hordozók (CT) esetében a kockázat 1,5%. Ugyanez a kockázat 0,3% azoknál a betegeknél, akik a leggyakoribb genotípussal (TT) rendelkeznek (lásd 5.2 pont).

Immunmediált nekrotizáló miopátia (IMNM)

Ritkán jelentettek immunmediált nekrotizáló miopátiát (IMNM), egy szatin használatával összefüggő autoimmun miopátiát. Az IMNM jellemzői: proximális izom gyengesége és emelkedett szérumban kreatinin-kináz, ami a szatin-kezelés megszakításától függetlenül továbbra is fennáll; pozitív anti-HMG CoA redukáz antitest; nekrotizáló miopátiát mutató izom biopszia; és javulás immunszuppresszív szerek hatására. További neuromuscularis és szerológiai vizsgálatokra lehet szükség. Szükség lehet immunszuppresszív szerekkel történő kezelésre. Alaposan mérlegelje az IMNM kockázatát egy másik szatin alkalmazásának megkezdése előtt. Ha másik szatinnal kezd kezelést, monitorozza az IMNM jeleit és tüneteit.

A gyógyszerkölcsönhatások okozta myopathia kockázatának csökkentésére irányuló lépések

Az izomtoxicitás kockázata nőhet, ha a Cholibot másik fibráttal, szatinnal, niacinnal, fuzidinsavval vagy bizonyos más hatóanyagokkal alkalmazzák egyidejűleg (a specifikus kölcsönhatásokat lásd a 4.5 pontban). Ha Cholib és lipidmódosító dózisu (≥ 1 g/nap) niacin (nikotinsav) vagy niacin tartalmú gyógyszer kombinált terápiáját kívánja alkalmazni az orvos, alaposan mérlegelni kell a lehetséges előnyöket és kockázatokat, és a betegeknél gondosan monitorozni kell az izomfájdalom, -érzékenység, -gyengeség által okozott bármilyen panaszt vagy tünetet, különösen a kezelés kezdeti hónapjaiban, illetve bármely gyógyszer dózisének növelésekor.

A myopathia és a rhabdomyolysis kockázata jelentősen nő potens (CYP) 3A4-inhibitorok és szimvasztatin egyidejű alkalmazásakor (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A szimvasztatin a BCRP (Breast Cancer Resistant Protein) efflux transzporter egyik szubsztrátja. BCRP-gátlók (pl. elbasvir vagy grazoprevir) egyidejű alkalmazása a szimvasztatin emelkedett plazmakoncentrációjához és a myopathia magasabb kockázatához vezethet, emiatt a felírt dózis függvényében megfontolandó a szimvasztatin dózisének módosítása. Az elbasvir és a grazoprevir egyidejű alkalmazását a szimvasztatinnal nem tanulmányozták, ettől függetlenül a szimvasztatin adagolása nem haladhatja meg a napi 20 mg-ot azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg elbasvir vagy grazoprevir tartalmú készítményt szednek (lásd a 4.5 pont).

A myopathia kockázata megnő a plazma HMG-CoA redukáz inhibitoraktivitásának magas szintje miatt (pl. emelkedett szimvasztatin és szimvasztatinsav plazmaszintek), ami részben a kölcsönhatásba lépő gyógyszereknek köszönhető, mivel azok a szimvasztatin metabolizmusát és/vagy a transzporterek útvonalait befolyásolják (lásd 4.5 pont).

A Cholibot nem szabad fuzidinsavval együtt alkalmazni. Rhabdomyolysis eseteiről számoltak be (melyek némelyike halálos kimenetelű volt) olyan betegeknél, akik szatin+fuzidinsav kombinációt kaptak (lásd 4.5 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél elengedhetetlen a szisztémás fuzidinsav-kezelés, a szatinkelést a fuzidinsav-kezelés teljes időtartamára fel kell függeszteni. A beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy kérjen azonnali orvosi segítséget, ha izomfájdalom, -érzékenység, -gyengeség által okozott bármilyen panaszt vagy tünetet észlel.

A szatinkelést a fuzidinsav utolsó adagja után hét nappal lehet újból megkezdeni. Kivételes körülmények között, amikor a fuzidinsav tartós szisztémás alkalmazására van szükség – például

súlyos fertőzések kezelésekor –, a Cholib és a fuzidinsav együttes alkalmazásának szükségességéről csakis egyedi mérlegelés alapján szabad dönteni, és a beteget szoros orvosi felügyelet alatt kell tartani.

A kreatin-kináz mérése

A kreatin-kinázt nem szabad megerőltető testmozgás után, illetve a kreatin-kináz emelkedését vélhetően okozó más tényező fennállásakor mérni, mert ez megnehezíti a kapott értékek értelmezését. Ha a kiindulási kreatin-kináz-szint jelentősen magas (a normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó), a szintet az eredmények megerősítése érdekében 5–7 nappal később újból meg kell mérni.

A kezelés előtt

Mindazon betegeket, akiknél most kezdik a kezelést vagy emelik a szimvasztatinadagot, tájékoztatni kell a myopathia kockázatáról, és figyelmeztetni kell őket arra, hogy azonnal jelentsék, ha bármilyen megmagyarázhatatlan izomfájdalmat, -érzékenységet vagy -gyengeséget tapasztalnak.

Elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknél, akiknél rhabdomyolysisre hajlamosító tényezők állnak fenn. A kiindulási referenciaérték megállapítása érdekében meg kell mérni a kreatin-kináz-szintet a kezelés megkezdése előtt az alábbi esetekben:

- Idősek (≥ 65 év)
- Női nem
- Vesekárosodás
- Nem kontrollált hypothyreosis
- Hypalbuminaemia
- Örökletes izomrendellenességek a személyes vagy a családi kórtörténetben
- Izomtoxicitás sztatinnal vagy fibráttal történő kezelés során a kórtörténetben
- Alkoholabúzus

Ilyen esetekben a kezelés kockázatát mérlegelni kell a lehetséges előnyökhöz képest, és klinikai monitorozás javasolt.

Kiindulási referenciaérték megállapítása érdekében meg kell mérni a kreatin-foszfokináz-szintet, és klinikai monitorozás javasolt.

Ha a beteg korábban már tapasztalt izom-rendellenességet valamely fibrát vagy sztatinnal alkalmazásakor, az ezekkel azonos osztályba tartozó bármely más gyógyszerrel való kezelést elővigyázatosan szabad csak megkezdeni. Ha a kiindulási kreatin-kináz-szint jelentősen magas (a normálérték felső határának 5-szörösét meghaladó), a kezelést nem szabad megkezdeni.

Ha bármilyen okból myopathia gyanúja merül fel, a kezelést meg kell szakítani.

Elektív nagyműtét előtt pár nappal, illetve jelentős belgyógyászati vagy sebészeti betegség bekövetkezésekor a Cholib-terápiát átmenetileg le kell állítani.

Májbetegségek

Szimvasztatinnal vagy fenofibráttal kezelt betegeknél néhány esetben a transzaminázszintek emelkedéséről számoltak be. Az ilyen esetek többségében a szintemelkedés átmeneti és kismértékű volt, tüneteket nem okozott, és nem tette szükségessé a kezelés leállítását.

A transzaminázszinteket monitorozni kell a kezelés megkezdése előtt, a kezelés első 12 hónapjában 3 havonta, majd később is rendszeresen. Figyelmet kell fordítani azokra a betegekre, akiknél megemelkednek a transzaminázszintek, és le kell állítani a kezelést, ha az aszpartát-aminotranszferáz (AST) (más néven szérumb-glutamát-oxalacetát-aminotranszferáz, SGOT) és az alanin-aminotranszferáz (ALT) (más néven szérumb-glutamát-piruvát-transzamináz, SGPT) szintje a normálérték felső határának 3-szorosára fölé emelkedik.

Ha hepatitisre utaló tünetek jelennek meg (pl. sárgaság, pruritus) és laboratóriumi vizsgálatok is igazolják a diagnózist, a Cholib-terápiát le kell állítani.

A Cholibot elővigyázatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akik jelentős mennyiségű alkoholt fogyasztanak.

Pancreatitis

Pancreatitisről számoltak be fenofibrátot szedő betegeknél (lásd 4.3 és 4.8 pont). Ez a következőket jelenheti: a hatásosság hiánya súlyos hypertriglyceridaemiában szenvedő betegek esetében, indukált pancreaszim-emelkedés vagy a ductus choledochus elzáródását okozó epekó- vagy sludge-képződéssel összefüggő másodlagos jelenség.

Vesefunkció

A Cholib ellenjavallt közepes fokú vagy súlyos vesekárosodás esetén (lásd 4.3 pont).

A Cholib elővigyázatosan alkalmazandó enyhe veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében, akiknél a becsült glomeruláris filtrációs ráta 60 és 89 ml/perc/1,73 m² között van (lásd 4.2 pont).

A szérumkreatinin-szint reverzibilis emelkedését jelentették fenofibrát-monoterápiában vagy sztatinnal kombinált terápiában részesülő betegek esetében. A szérumkreatinin emelkedése idővel általában megállt egy stabil szinten, nem volt jele a szérumkreatinin további emelkedésének a hosszú távú terápia során, és a kezelés befejezése után visszatért a kiindulási szintre.

Klinikai vizsgálatok során a betegek 10%-ánál észlelték a kiindulási értékhez képest 30 µmol/l mértéket meghaladó kreatininszint-emelkedést fenofibrát és szimvasztatin együttes alkalmazásakor, míg sztatin-monoterápia esetén ez 4,4% volt. A kombinált terápiában részesülő betegek 0,3%-ánál tapasztaltak klinikailag jelentős, 200 µmol/l fölötti értéket elérő kreatininszint-emelkedést.

A kezelést meg kell szakítani, ha a kreatininszint 50%-kal meghaladja a normálérték felső határát. A kezelés megkezdése utáni 3 hónapban, majd később is javasolt a kreatininszint rendszeres monitorozása.

Interstitialis tüdőbetegség

Interstitialis tüdőbetegség eseteiről számoltak be néhány sztatin és fenofibrát esetében, különösen a hosszú távú terápiák kapcsán (lásd 4.8 pont). A megjelenő tünetek közé tartoznak a következők: dyspnoe, nem produktív köhögés, az általános egészségi állapot romlása (kimerültség, fogyás, láz). Ha egy betegnél az interstitialis tüdőbetegség kialakulásának gyanúja merül fel, a Cholib-terápiát le kell állítani.

Diabetes mellitus

Bizonyos jelek azt valószínűsítik, hogy a sztatinok gyógyszer csoportja növeli a vér glükózsztintjét, és egyes betegeknél, akiknél magas a diabetes kialakulásának kockázata, a hyperglykaemiának olyan szintje jelentkezhet, amikor előírások szerinti diabetes kezelés indokolt. A kockázatot azonban ellensúlyozza és meghaladja a sztatinok előnyös hatása (a vascularis kockázat csökkentése), ezért ez nem lehet a sztatinkezelés leállításának indoka. A kockázati csoportba tartozó betegeket (éhomi glükóz: 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², emelkedett trigliceridszintek, hypertonia) a nemzeti irányelveknek megfelelően klinikailag és biokémiaiilag is monitorozni kell.

Vénás thromboemboliás események

Az ún. FIELD vizsgálatban a tüdőembólia incidenciájának statisztikailag szignifikáns emelkedésről számoltak be (0,7% a placebocsoportban, 1,1% a fenofibrát csoportban; p=0,022), továbbá a mélyvénás thrombosis incidenciájának statisztikailag nem szignifikáns emelkedését észlelték; placebócsoport: 1,0% (48/4900 beteg) versus fenofibrát csoport: 1,4% (67/4895 beteg); p=0,074. A vénás thrombosisos események fokozott kockázata a thrombosis kockázati tényezői közé tartozó magasabb homociszteinszinttel és más, azonosítatlan tényezőkkel állhat kapcsolatban. Ennek a klinikai jelentősége nem tisztázott. Ezért elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknél, akiknek tüdőembólia szerepel a kórtörténetében.

Myasthenia gravis

Néhány esetben beszámoltak arról, hogy a sztatinok de novo myasthenia gravis vagy ocularis myastheniát okoztak, illetve súlyosbították ezeket, ha már korábban is fennálltak (lásd 4.8 pont). A Cholib alkalmazását le kell állítani, ha a tünetek súlyosbodnak. Beszámoltak a tünetek kiújulásáról, miután a beteg (ismét) alkalmazni kezdte ugyanazt vagy egy másik sztatin.

Segédanyagok

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorpcióban vagy szacharáz-izomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek a Cholibbal.

Monoterápiákkal kapcsolatos kölcsönhatások

CYP 3A4- inhibitorok

A szimvasztatin a citokróom P450 3A4 szubsztrátja.

Többféle mechanizmus járulhat hozzá a HMG Co-A reduktáz inhibitoraival történő potenciális kölcsönhatásokhoz. Gyógyszerek és gyógynövény-készítmények, amelyek bizonyos enzimeket (pl. CYP3A4) és/vagy transzport útvonalakat (pl. OATP1B) gátolnak, növelhetik a szimvasztatin és szimvasztatinsav koncentrációját a plazmában, és a myopathia/rhabdomyolysis fokozott kockázatához vezethetnek.

A citokróom P450 3A4 erős inhibitorai növelik a myopathia és a rhabdomyolysis kockázatát, mégpedig azért, hogy a szimvasztatinterápia közben növelik a HMG-CoA-reduktáz-gátló aktivitást a plazmában. Ilyen inhibitorok közé tartoznak a következők: itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, eritromicin, klaritromicin, telitromicin, HIV-proteáz-inhibitorok (pl. nelfinavir), kobicisztát, valamint nefazodon.

Az itrakonazzal, ketokonazzal, pozakonazzal, eritromicinnel, klaritromicinnel, telitromicinnel, HIV-proteáz-inhibitorokkal (pl. nelfinavir), kobicisztáttal, valamint nefazodonnal való kombináció ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Ha az itrakonazol-, ketokonazol-, pozakonazol-, eritromicin-, klaritromicin- vagy telitromicin-kezelés elengedhetetlen, akkor az ilyen kezelés időtartamára a Cholib-terápiát fel kell függeszteni. Körültekintően kell eljárni, ha a Cholibot bizonyos egyéb, kevésbé erős CYP 3A4-inhibitorokkal kombinálják, mint a flukonazol, verapamil vagy diltiazem (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Olvassa el az összes egyidejűleg alkalmazott gyógyszer alkalmazási előírását, hogy további információhoz jusson a szimvasztatinnal való potenciális kölcsönhatásairól és/vagy az enzim vagy transzporter potenciális módosulásairól, valamint a dózisok és kezelések esetleges módosításairól.

Danazol

A myopathia és a rhabdomyolysis kockázata nő danazol és szimvasztatin egyidejű alkalmazásakor. Danazolt szedő betegeknél a szimvasztatin napi adagja nem haladhatja meg a 10 mg-ot. Ezért a Cholib és a danazol együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Ciklosporin

A myopathia és a rhabdomyolysis kockázata nő ciklosporin és szimvasztatin egyidejű alkalmazásakor. Habár a mechanizmus nem teljesen tisztázott, a ciklosporinról kimutatták, hogy, feltehetően részben a CYP 3A4 és az OATP-1B1-transzporter gátlása miatt, növeli a szimvasztatinsav-plazmaexpozíciót

(AUC). Mivel ciklosporint szedő betegek esetében a szimvasztatin napi adagja nem haladhatja meg a 10 mg-ot, a Cholib és a ciklosporin együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Amiodaron, amlodipin, diltiazem és verapamil

A myopathia és a rhabdomyolysis kockázata nő a napi 40 mg szimvasztatin és amiodaron, amlodipin, diltiazem vagy verapamil egyidejű alkalmazásakor.

Egy klinikai vizsgálatban a 80 mg szimvasztatint és amiodaront szedő betegek 6%-ánál jelentkezett myopathia, míg a csupán 80 mg szimvasztatinnal kezelt betegek 0,4%-ánál figyeltek meg ilyet.

Amlodipin és szimvasztatin egyidejű alkalmazása 1,6-szeresére növelte a szimvasztatinsav-expozíciót.

Diltiazem és szimvasztatin egyidejű alkalmazása, feltehetően a CYP 3A4 gátlása miatt, 2,7-szeres növekedést okozott a szimvasztatinsav-expozícióban.

Verapamil és szimvasztatin egyidejű alkalmazása, feltehetően a CYP 3A4 gátlása miatt, 2,3-szoros növekedést okozott a szimvasztatinsav-plazmaexpozícióban.

Amiodaront, amlodipint, diltiazemet vagy verapamilt szedő betegeknél a Cholib napi adagja nem haladhatja meg a 145 mg / 20 mg-ot.

A BCRP (Breast Cancer Resistant Protein) gátlószerei

A BCRP-t gátló gyógyszerek (pl. elbasvirt vagy grazoprevirt tartalmazó készítmények) egyidejű alkalmazása a szimvasztatin emelkedett plazmakoncentrációjához és a myopathia magasabb kockázatához vezethet (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Egyéb sztatinok és fibrátok

A gemfibrozil, valószínűleg a glükuronidációs útvonal gátlásával, 1,9-szeresére növeli a szimvasztatinsav-expozíciót (AUC). A myopathia és a rhabdomyolysis kockázata jelentősen nő gemfibrozil és szimvasztatin egyidejű alkalmazásakor. A rhabdomyolysis kockázata egyéb fibrátokat vagy sztatinokat egyidejűleg szedő betegek esetében is megnő. Ezért a Cholibnak gemfibrozillal, egyéb fibrátokkal vagy sztatinokkal együtt történő alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Niacin (nikotinsav)

Myopathia/rhabdomyolysis-eseteket hoztak összefüggésbe sztatinok és lipidmódosító dózissal (≥ 1 g/nap) niacin (nikotinsav) egyidejű alkalmazásával, mivel ismeretes, hogy a niacin és a sztatinok myopathiát okozhatnak önmagukban is.

Ha Cholib és lipidmódosító dózisban (≥ 1 g/nap) alkalmazott niacin (nikotinsav) vagy niacintartalmú gyógyszer kombinált terápiáját kívánja alkalmazni az orvos, alaposan mérlegelni kell a lehetséges előnyöket és kockázatokat, és gondosan monitorozni kell a beteget az izomfájdalom, -érzékenység, ill. -gyengeség bármely jele vagy tünete szempontjából, különösen a kezelés kezdeti hónapjaiban, illetve bármely gyógyszer dózisának növelésekor.

Fuzidinsav

A myopathia kockázata nőhet fuzidinsav sztatinokkal (beleértve a szimvasztatint is) egyidejűleg történő szisztémás alkalmazásakor. Ennek a kombinációnak az egyidejű alkalmazása növelheti mindkét hatóanyag plazmakoncentrációját. Ennek a kölcsönhatásnak a mechanizmusa még nem ismert; nem lehet tudni, hogy farmakodinámiai, farmakokinetikai kölcsönhatásról van-e szó vagy esetleg mindkettőről. Rhabdomyolysis eseteiről számoltak be (melyek némelyike halálos kimenetelű volt) olyan betegeknél, akik ilyen kombinációt kaptak.

Ha szükséges a fuzidinsav-kezelés, a Cholib-kezelést a fuzidinsav-kezelés teljes időtartamára fel kell függeszteni. (Lásd még 4.4 pont.)

Grépfrütlé

A grépfrütlé gátolja a CYP 3A4-et. Nagy (napi 1 litert meghaladó) mennyiségű grépfrütlé fogyasztása és szimvasztatin egyidejű bevétele 7-szeresére növelte a szimvasztatinsav-plazmaexpozíciót. Reggel

240 milliliter grépfrútlé fogyasztása és szimvasztatin esti bevétele 1,9-szeresére növeli a szimvasztatin plazmaexpozíciót. Ezért a Cholib-kezelés időszakában a grépfrútlé fogyasztása kerülendő.

Kolchicin

Veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a kolchicin és szimvasztatin egyidejű alkalmazásakor myopathiáról és rhabdomyolysisról számoltak be. Ezért kolchicint és Cholibot szedő veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében szoros klinikai monitorozás javasolt.

K-vitamin-antagonisták

A fenofibrát és a szimvasztatin fokozza a K-vitamin-antagonisták hatását, és növelhetik a vérzés kockázatát. Javasolt ezeknek az orális antikoagulánsoknak a dózisát a kezelés elején egyharmaddal csökkenteni, majd szükség esetén az INR (nemzetközi normalizált ráta) monitorozása alapján fokozatosan beállítani. Az INR-t meg kell határozni a Cholib megkezdése előtt, majd a terápia elején kellő gyakorisággal annak biztosítására, hogy az INR-ben ne következzen be jelentős változás. Miután dokumentálták az INR stabilitását, attól kezdve elég olyan gyakorisággal monitorozni, ami szokásos az ilyen orális antikoagulánsokat szedő betegek esetében. Ha a Cholib dózisát módosítják vagy leállítják, ugyanezt az eljárást kell megismételni. A Cholib-terápia az antikoagulánsokat nem szedő betegeknél nem okoz vérzést.

Glitazonok

A HDL-C reverzibilis paradox csökkenéséről számoltak be fenofibrát és glitazonok egyidejű alkalmazásakor. Ezért javasolt a HDL-C monitorozása, ha a Cholibot valamilyen glitazonnal együtt alkalmazzák, és tanácsos leállítani valamelyik terápiát, ha a HDL-C túl alacsony szintre csökken.

Rifampicin

Mivel a rifampicin erős CYP 3A4-induktor, amely interferál a szimvasztatin metabolizmusával, a hosszú távú rifampicin-terápiában részesülő betegeknél (pl. tuberculosis kezelése esetén) a szimvasztatin hatásvesztését tapasztalhatják. Egészséges önkénteseknél a rifampicin egyidejű alkalmazásakor a szimvasztatinsav- plazmaexpozíció 93%-kal csökkent.

Más gyógyszerek farmakokinetikájára kifejtett hatások

A fenofibrát és a szimvasztatin a CYP 3A4-nek sem nem inhibitora, sem nem induktora. Ezért nem várható, hogy a Cholib hatással lenne a CYP 3A4-en keresztül metabolizálódó hatóanyagok plazmakoncentrációjára.

A fenofibrát és a szimvasztatin a CYP 2D6-nak, a CYP 2E1-nek és a CYP 1A2-nek nem inhibitora. A fenofibrát a CYP 2C9-nek enyhe vagy közepesen erős inhibitora, és a CYP 2C19-nek és a CYP 2A6-nak gyenge inhibitora.

A Cholibot, valamint azzal párhuzamosan a CYP 2C19, CYP 2A6 vagy különösen a CYP 2C9 által metabolizált, szűk terápiás indexű gyógyszereket szedő betegeket gondosan monitorozni kell, és szükség esetén ezen gyógyszerek adagjának módosítása javasolt.

Szimvasztatin és fenofibrát közötti kölcsönhatás

Egészséges alanyok körében végzett két kis létszámú vizsgálatban (n = 12) és utána egy nagyobb vizsgálatban (n = 85) vizsgálták fenofibrát ismételt adagolásának hatását a szimvasztatin egy, illetve több adagjának farmakokinetikájára.

Az egyik vizsgálatban a szimvasztatin egyik fő aktív metabolitjának, a szimvasztatinsavnak az AUC-értéke 42%-kal csökkent (90% CI, 24%–56%), amikor egyszeri 40 mg szimvasztatinadagot kombináltak 160 mg fenofibrát ismételt adagolásával. A másik vizsgálatban [Bergman és társai, 2004] 80 mg szimvasztatin és 160 mg fenofibrát ismételt együttes adagolásakor a szimvasztatinsav AUC-értéke 36%-kal csökkent (90% CI, 30%–42%). A nagyobb vizsgálatban a szimvasztatinsav AUC-értékének 21%-os csökkenését (90% CI, 14%–27%) figyelték meg 40 mg szimvasztatin és 145 mg fenofibrát ismételt esti, együttes adagolásakor. Ez nem különbözött lényegesen a szimvasztatinsav AUC-értékének 29%-os csökkenésétől (90% CI, 22%–35%), amelyet 12 órás különbséggel végzett beadás esetén figyeltek meg: 40 mg szimvasztatin este, 145 mg fenofibrát reggel.

Nem vizsgálták, hogy a fenofibrát hatással van-e a szimvasztatin más aktív metabolitjaira.

A kölcsönhatás pontos mechanizmusa nem ismert. A rendelkezésre álló klinikai adatok szerint az LDL-C csökkentésére kifejtett hatás nem tért el lényegesen a szimvasztatin-monoterápiától olyankor, amikor a kezelés megkezdésekor az LDL-C megfelelően beállított.

A legmagasabb engedélyezett adag, vagyis 40 vagy 80 mg szimvasztatin ismételt adagolása nem befolyásolta a fenofibrinsav dinamikus egyensúlyi (steady-state) plazmaszintjét.

A kölcsönhatásba lépő hatóanyagokra vonatkozó felírási javaslatokat az alábbi táblázat összegzi (lásd még: 4.2 és 4.3 pont).

Kölcsönhatásba lépő hatóanyagok	Felírási javaslatok
Erős CYP 3A4-inhibitorok: Itrakonazol Ketokonazol Flukonazol Pozakonazol Eritromicin Klaritromicin Telitromicin HIV-proteáz-inhibitorok (pl. nelfinavir) Nefazodon Kobicisztát	Cholibbal ellenjavallt
Danazol Ciklosporin	Cholibbal ellenjavallt
Gemfibrozil, egyéb sztatínok és fibrátok	Cholibbal ellenjavallt
Amiodaron Verapamil Diltiazem Amlodipin	Ellenjavallt a Cholib 145 mg/40 mg készítménnyel.
Elbasvir Grazoprevir	Ellenjavallt a Cholib 145 mg/40 mg készítménnyel
Glecaprevir Pibrentasvir	Cholibbal ellenjavallt
Niacin (nikotinsav) ≥ 1 g/nap	Cholibbal kerülendő, kivéve ha a klinikai előnyök meghaladják a kockázatot. A betegeknél monitorozni kell az izomfájdalom,-érzékenyég és -gyengeség okozta minden panaszt vagy tünetet.
Fuzidinsav	A betegeket szorosan monitorozni kell. Fontolóra kell venni a Cholib-kezelés átmeneti felfüggesztését
Grépfrútlé	Cholib szedésekor kerülendő
K-vitamin-antagonisták	Ezen orális antikoagulánsok dózisát az INR monitorozása alapján kell beállítani
Glitazonok	Monitorozni kell a HDL-C-t, és ha a HDL-C túl alacsony szintre csökken, valamelyik kezelést (a glitazont vagy a Cholibot) le kell állítani

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Cholib

Mivel a szimvasztatin ellenjavallt terhesség alatt (lásd alább), a Cholib is ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

Fenofibrát

A fenofibrát terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre megfelelő információ. Állatkísérletek során embriotoxikus hatásokat igazoltak a maternális toxicitás dózistartományában (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Ezért a fenofibrát terhesség alatt csak a várható előny és kockázat gondos mérlegelése után adható.

Szimvasztatin

A szimvasztatin ellenjavallt terhesség alatt. Terhes nőkben a biztonságosságot nem igazolták. A maternális szimvasztatinkezelés csökkentheti a magzatban a mevalonát szintjét, amely a koleszterin bioszintézisének prekürzora. Ezek miatt az okok miatt a szimvasztatint nem szabad alkalmazni terhes nőknél, teherbe esni kívánó nőknél, illetve akik azt gyanítják, hogy terhesek. A szimvasztatinkezelést fel kell függeszteni a terhesség idejére, illetve amíg beigazolódik, hogy a nő nem terhes.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a fenofibrát, a szimvasztatin és/vagy a metabolitjaik kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Ezért a Cholib alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont).

Termékenység

Állatok esetében a termékenységre kifejtett reverzibilis hatásokat figyeltek meg (lásd 5.3 pont). Nem állnak rendelkezésre a Cholib használata során szerzett, termékenységre vonatkozó klinikai adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A fenofibrát nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A szimvasztatin forgalmazása során nyert adatok szerint ritkán szédülésről számoltak be. Ezt a mellékhatást figyelembe kell venni, ha a Cholib-terápia alatt a beteg gépjárművet vezet vagy gépet kezel.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Cholib-terápia alatt leggyakrabban jelentett gyógyszer mellékhatások a következők: emelkedett kreatininszint a vérben, felső légúti fertőzés, emelkedett thrombocytaszám, gastroenteritis, emelkedett alanin-aminotranszferázszint.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Négy kettős-vak, 24 hétig tartó klinikai vizsgálat során 1237 beteg kapott egyidejű fenofibrát- és szimvasztatinkezelést. Ennek a négy vizsgálatnak az összesített elemzése szerint a kezelés által kiváltott mellékhatások miatti kezelésmegszakítás aránya 5,0% volt (51 beteg az 1012-ből) 12 heti kezelés után a fenofibrát és a szimvasztatin 145 mg/20 mg napi dózisa mellett, és 1,8% volt (4 beteg a 225-ből) 12 heti kezelés után a fenofibrát és a szimvasztatin 145 mg/40 mg napi dózisa mellett.

A fenofibrátot és szimvasztatint egyidejűleg szedő betegek esetében jelentett, kezelés által kiváltott mellékhatások az alábbiakban vannak felsorolva, szervrendszer és előfordulási gyakoriság szerint.

A Cholib mellékhatásai megfelelnek a két hatóanyagra, a fenofibrátra és a szimvasztatinra jellemző mellékhatásoknak.

A mellékhatások előfordulási gyakoriságát az alábbiak szerint rangsorolták: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A fenofibrát és a szimvasztatin (Cholib) együttes alkalmazásakor megfigyelt mellékhatások

Szervrendszer	Mellékhatások	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	Felső légúti fertőzés, gastroenteritis	gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Emelkedett thrombocytaszám	gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Emelkedett alanin-aminotranszferázszint	gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Dermatitis és ekzema	nem gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett kreatininvércsint (lásd 4.3 és 4.4 pont)	nagyon gyakori

Egyes mellékhatások leírása

Emelkedett kreatininvércsint: a betegek 10%-ánál észlelték a kiindulási értékhez képest 30 µmol/l mértéket meghaladó kreatininszint-emelkedést fenofibrát és szimvasztatin együttes alkalmazásakor, míg sztatin-monoterápia esetén ez 4,4% volt. A kombinált terápiában részesülő betegek 0,3%-ánál volt klinikailag jelentős, 200 µmol/l fölötti értéket elérő kreatininszint-emelkedés.

További információk a fix dózisú kombináció hatóanyagairól

Szimvasztatin vagy fenofibrátot tartalmazó gyógyszerek alkalmazásakor további mellékhatásokat is megfigyeltek a klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal követően. Ezek a reakciók potenciálisan a Cholib alkalmazásakor is előfordulhatnak, felsorolásuk alább található. A gyakorisági kategóriák a szimvasztatin és a fenofibrát EU-ban érvényes alkalmazási előírásaiból származó információkon alapulnak.

Szervrendszer	Mellékhatások (fenofibrát)	Mellékhatások (szimvasztatin)	Gyakoriság
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Csökkent haemoglobin		ritka
	Csökkent fehérvérsejtszám	Anaemia	ritka
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Hypersensitivitas		ritka
		Anaphylaxia	nagyon ritka
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Diabetes mellitus****	nem ismert
Pszichiátriai kórképek		Insomnia	nagyon ritka
		Alvászavar, akár rémálmokkal, depressio	nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás		nem gyakori
		Paraesthesia, szédülés, peripheriás neuropathia	ritka
		Memóriazavar/memóriavesztés	ritka
		Myasthenia gravis	nem ismert
Szem-betegségek és szemészeti tünetek		homályos látás, látáscsökkenés	ritka
		Ocularis myasthenia	nem ismert
Érbetegségek és tünetek	Thromboemboliás megbetegedés (tüdőembólia, mélyvénás)		nem gyakori

Szervrendszer	Mellékhatások (fenofibrát)	Mellékhatások (szimvasztatin)	Gyakoriság
	thrombosis)*		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Interstitialis tüdőbetegség	nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Emésztőrendszeri betegségek és tünetek (hasi fájdalom, nausea, hányás, hasmenés, flatulentia)		gyakori
	Pancreatitis*		nem gyakori
		Székrekedés, dyspepsia	ritka
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Emelkedett transzaminázok		gyakori
	Cholelithiasis		nem gyakori
	Cholelithiasis szövődményei (pl. cholecystitis, cholangitis, epégörcs, stb.)		nem ismert
		Gamma-glutamil-transzferáz emelkedése	ritka
		Hepatitis/sárgaság Májelégtelenség	nagyon ritka
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Súlyos bőrreakciók (pl. erythema multiforme, Stevens–Johnson- szindróma, toxikus epidermalis necrolysis stb.)		nem ismert
	A bőr túlérzékenysége (pl. kiütés, pruritus, urticaria)		nem gyakori
	Alopecia		ritka
	Fényérzékenységi reakciók		ritka
		Hypersensitivitas syndroma***	ritka
		<i>Gyógyszer okozta lichenoid kiütés</i>	nagyon ritka

Szervrendszer	Mellékhatások (fenofibrát)	Mellékhatások (szimvasztatin)	Gyakoriság
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Izomrendellenességek (pl. myalgia, myositis, izomgörcsök és -gyengeség)		nem gyakori
	Rhabdomyolysis veseelégtelenséggel vagy a nélkül (lásd 4.4 pont)		ritka
		Myopathia** Immunmediált nekrotizáló miopátia (lásd 4.4 pont) Tendinopathia	ritka nem ismert
		izomszakadás	nagyon ritka
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Szexuális dysfunctio		nem gyakori
		Erectilis dysfunctio	nem ismert
		<i>Gynecomastia</i>	nagyon ritka
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Asthenia	ritka
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett homociszteinvérszint (lásd 4.4 pont)*****		nagyon gyakori
	Emelkedett karbamidszint a vérben		ritka
		Emelkedett alkalikusfoszfatázvérszint	ritka
		Emelkedett kreatin-foszfokinázvérszint	ritka
		Emelkedett glikált haemoglobin	nem ismert
		Emelkedett vércukorszint	nem ismert

Egyes mellékhatások leírása

Pancreatitis

*A FIELD vizsgálatban, amely egy randomizált, placebókontrollos vizsgálat volt 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő 9795 beteg részvételével, a fenofibrátot kapó betegeknek, a placebót szedő betegekhez viszonyítva a pancreatitis esetek számának statisztikailag szignifikáns emelkedését észlelték (0,8% versus 0,5%; p=0,031).

Thromboembolia

* A FIELD vizsgálatban a tüdőembólia incidenciájának statisztikailag szignifikáns emelkedéséről számoltak be (0,7%, 32/4900 beteg a placebócsoporthoz versus 1,1%, 53/4895 beteg a fenofibrátcsoporthoz; p=0,022), továbbá a mélyvénás thrombosis incidenciájának statisztikailag nem szignifikáns emelkedését észlelték; placebócsoporthoz: 1,0% (48/4900 beteg) versus fenofibrátcsoporthoz: 1,4% (67/4895 beteg); p=0,074.

Myopathia

** Egy klinikai vizsgálatban myopathia gyakran fordult elő a napi 80 mg-os szimvasztatinadaggal kezelt betegek esetében, összehasonlítva a napi 20 mg-mal kezelt betegekkel (1,0% vs 0,02%)

Hypersensitivitas syndroma

*** Ritkán nyilvánvaló hypersensitivitas syndromát is jelentettek, amely több tünetet mutatott a következők közül: angiooedema, lupusszerű syndroma, polymyalgia rheumatica, dermatomyositis, vasculitis, thrombocytopenia, eosinophilia, gyorsult süllyedés, arthritis és arthralgia, urticaria, photosensitivitas, láz, kipirulás, dyspnoe és rossz közérzet.

Diabetes mellitus

**** Diabetes mellitus: A kockázati csoportba tartozó betegeket (éhomi glükóz: 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², emelkedett trigliceridszintek, hypertonia) klinikailag és biokémiaiilag is monitorozni kell, a nemzeti irányelveknek megfelelően.

Emelkedett homocisztein-vérszint

***** A FIELD vizsgálatban a homocisztein-vérszint átlagos emelkedése a fenofibráttal kezelt betegek esetében 6,5 µmol/l volt, és a fenofibrátkezelés leállítását követően reverzibilis volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Cholib

Nincs ismert specifikus antidotum. Túlادagolás gyanúja esetén tüneti kezelést és megfelelő szupportív intézkedéseket kell alkalmazni, szükség szerint.

Fenofibrát

Fenofibrát-túlادagolásról nagyon kevés jelentés érkezett. Az esetek többségében nem számoltak be túlادagolási tünetekről. A fenofibrát nem eliminálható haemodialysis útján.

Szimvasztatin

Szimvasztatin-túlادagolásról kevés esetben számoltak be; a legnagyobb bevett adag 3,6 g volt. Minden beteg szövödmény nélkül felépült. Túlادagolás esetén nincs különleges kezelés. Ilyen esetben tüneti és szupportív intézkedéseket kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Lipidszintcsökkentő szerek, HMG-CoA-reduktáz-gátlók és egyéb lipidszintcsökkentő szerek kombinációi, ATC kód: C10BA04

Hatásmechanizmus

Fenofibrát

A fenofibrát egy fibrinsavszármazék, amelynek emberben kimutatott lipidszintcsökkentő hatásait a peroxiszóma-proliferátor által aktivált alfa receptor (PPAR α) aktiválása közvetíti.

A PPAR α aktiválásán keresztül a fenofibrát aktiválja a lipoprotein-lipáz termelését, és csökkenti az apoprotein CIII termelését. A PPAR α aktiválása az apoprotein AI és AII szintézisének fokozódását is indukálja.

Szimvasztatin

A szimvasztatin inaktív lakton, amely a májban hidrolizálódik a megfelelő aktív béta-hidroxisav-formára, amely erős aktivitást mutat a HMG-CoA reduktáz (3 hidroxi - 3 metil-glutaril-CoA-reduktáz)

gátlásában. Ez az enzim katalizálja a HMG-CoA konvertálódását mevalonáttá, ami a koleszterin bioszintézisében egy korai és sebességszabályozó lépés.

Cholib

A Cholib fenofibrátot és szimvasztatint tartalmaz, amelyek a fent leírtak szerint különböző módon hatnak.

Farmakodinámiás hatások

Fenofibrát

A fenofibrátnak a lipoprotein-frakciókra kifejtett hatását elemző vizsgálatok az LDL- és a VLDL-koleszterin (VLDL-C) szintjeinek csökkentését mutatták. Az LDL- és VLDL-trigliceridek csökkentek. Az összhatás az alacsony és nagyon alacsony sűrűségű lipoproteinek és a nagy sűrűségű lipoproteinek arányának csökkenése.

A fenofibrátnak uricosuriás hatása van, amely a húgysavszint kb. 25%-os csökkenését eredményezi.

Szimvasztatin

A szimvasztatinról kimutatták, hogy csökkenti mind a normál, mind az emelkedett LDL-C koncentrációt. Az LDL nagyon alacsony denzitású proteinből (VLDL) képződik, és elsősorban a nagy affinitású LDL-receptor által katabolizálódik. A szimvasztatin LDL-csökkentő hatásmechanizmusának részét képezheti mind a VLDL-C koncentrációjának csökkentése, mind az LDL-receptor indukálása, ami az LDL-C csökkent termeléséhez és fokozott katabolizmusához vezet. Az apolipoprotein B szintén jelentősen csökken a szimvasztatinkezelés alatt. Ezen túlmenően a szimvasztatin mérsékelten növeli a HDL-C-t, és csökkenti a plazma-TG-t. Ezen változások következtében a TC:HDL-C és az LDL:HDL-C arány is csökken.

Cholib

A szimvasztatin és a fenofibrát említett hatásai egymást kiegészítik.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Cholib

A klinikai programban négy pivotális klinikai vizsgálatot végeztek. Összesen 7583, kevert dyslipidaemiában szenvedő beteg lépett be a 6 hetes bevezető sztatinperiódusba. Közülük 2474 beteget randomizáltak 24 hetes kezelésre, 1237 beteg kapott fenofibrátot és szimvasztatint együtt, 1230 beteg pedig sztatin-monoterápiában részesült, minden esetben esti adagolással.

Alkalmazott sztatintípusok és -dózisok:

Vizsgálat	6 hetes sztatinbevezetés	0–12. hét		12–24. hét	
		Sztatin-monoterápia	Fenofibrát/szimvasztatin kombinációja	Sztatin-monoterápia	Fenofibrát/szimvasztatin kombinációja
0501	szimvasztatin 20 mg	szimvasztatin 40 mg	szimvasztatin 20 mg	szimvasztatin 40 mg	szimvasztatin 40 mg
0502	szimvasztatin 40 mg	szimvasztatin 40 mg	szimvasztatin 40 mg	szimvasztatin 40 mg	szimvasztatin 40 mg
0503	atorvasztatin 10 mg	atorvasztatin 10 mg	szimvasztatin 20 mg	atorvasztatin 20 mg	szimvasztatin 40 mg
0504	pravasztatin 40 mg	pravasztatin 40 mg	szimvasztatin 20 mg	pravasztatin 40 mg	szimvasztatin 40 mg

Cholib 145/40

A 0502-es jelű vizsgálatban fenofibrát-szimvasztatin kombináció állandó dózisát és sztatin komparátort értékelték 24 hetes kettős-vak időszakban. Az elsődleges hatásossági kritérium az volt,

hogy a 145 mg fenofibrát + 40 mg szimvasztatin kombináció a 12. héten hatásosabban csökkentse a TG-t és az LDL-C-t és növelje a HDL-C-t, mint a 40 mg szimvasztatin.

Mind 12., mind 24. hét után a 145 mg fenofibrát + 40 mg szimvasztatin kombináció (F145/S40) hatásosabbnak bizonyult a TG csökkentése és a HDL-C növelése tekintetében, mint a 40 mg szimvasztatin (S40).

Az LDL-C csökkenése tekintetében az F145/S40 kombináció csak 24 hét után volt hatásosabb, mint az S40: 12. hét után csak nem szignifikáns 1,2%-os járulékos csökkenést figyeltek meg, ami a 24. hétre statisztikailag szignifikáns 7,2%-os járulékos csökkenéssé vált.

A TG-, az LDL-C- és a HDL-C-érték százalékos változása a kiinduláshoz képest a 12. és a 24. héten				
A vizsgálati alanyok mintájának teljes elemzése				
Lipid paraméter (mmol/l)	Feno 145 + Szimva 40 (N=221)	Szimva 40 (N=219)	Kezelések összehasonlítása*	P-érték
12 hét után	%-os változás Átlag (SD)			
TG	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
LDL-C	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
HDL-C	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
24 hét után	%-os változás Átlag (SD)			
TG	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
LDL-C	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
HDL-C	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

*A kezelések összehasonlítása tartalmazza a Feno 145 + Szimva 40 és a Szimva 40 közötti legkisebb négyzetes középértékek különbségét, valamint a megfelelő 95%-os konfidenciaintervallumot.

Az alábbi táblázat mutatja a releváns biológiai paraméterek eredményeit 24 hét után.

Az F145/S40 statisztikailag szignifikánsan nagyobb hatásosságot mutatott minden paraméter változásában, kivéve az ApoA1 emelkedését.

A TC, non-HDL-C, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI és fibrinogén százalékos változás ANCOVA (kovariancia-analízis) értéke, a vizsgálat megkezdése és a 24. hét között – a vizsgálati alanyok mintájának teljes elemzése					
Paraméter	Kezelési csoport	N	Átlag (SD)	Kezelések összehasonlítása*	P-érték
TC (mmol/l)	Feno 145 + Szimva 40	213	-4,95 (18,59)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
	Szimva 40	203	1,69 (20,45)		
Non-HDL-C (mmol/l)	Feno 145 + Szimva 40	213	-7,62 (23,94)	-10,33 (-14,94; -5,72)	<0,001
	Szimva 40	203	2,52 (26,42)		
Apo AI (g/l)	Feno 145 + Szimva 40	204	5,79 (15,96)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084
	Szimva 40	194	4,02 (13,37)		
Apo B (g/l)	Feno 145 + Szimva 40	204	-2,95 (21,88)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
	Szimva 40	194	6,04 (26,29)		

Apo B/Apo AI	Feno 145 + Szimva 40 Szimva 40	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
Fibrinogén* (g/l)	Feno 145 + Szimva 40 Szimva 40	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

*A kezelések összehasonlítása tartalmazza a Feno 145 + Szimva 40 és a Szimva 40 közötti legkisebb négyzetes középértékek különbségét, valamint a megfelelő 95%-os konfidenciaintervallumot.

LS (legkisebb négyzetes középértékek) SD (standard eltérés, szórás)

Cholib 145/20

A 0501-es jelű vizsgálatban fenofibrát-szimvasztatin kombináció 2 különböző dózist értékelték 40 mg szimvasztatinnal összehasonlítva 24 hetes, kettős-vak időszakban. Az elsődleges hatásossági kritérium az volt, hogy a 145 mg fenofibrát + 20 mg szimvasztatin kombináció a 12. héten hatásosabban csökkentse a TG-t és az LDL-C-t és növelje a HDL-C-t, mint a 40 mg szimvasztatin.

Átlagos százalékos változás a kiinduláshoz képest a 12. héten				
A vizsgálati alanyok mintájának teljes elemzése				
Paraméter	Feno 145 + Szimva 20 (N=493) Átlag (SD)	Szimva 40 (N=505) Átlag (SD)	Kezelések összehasonlítása*	P-érték
TG (mmol/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
LDL-C (mmol/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	NA
HDL-C (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
TC (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Non-HDL-C (mmol/l)	-9,79 (21,32)	-9,79 (20,14)	-0,11 (-2,61; 2,39)	0,931
Apo AI (g/l)	3,97 (13,15)	0,94 (13,03)	2,98 (1,42; 4,55)	<0,001
Apo B (g/l)	-6,52 (21,12)	-7,97 (17,98)	1,22 (-1,19; 3,63)	0,320
Apo B/Apo AI	-8,49 (24,42)	-7,94 (18,96)	-0,73 (-3,44; 1,97)	0,595
Fibrinogen (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

*A kezelések összehasonlítása tartalmazza: a Feno 145 + Szimva 20 és a Szimva 40 közötti legkisebb négyzetes középértékek különbségét, valamint a megfelelő 95%-os konfidenciaintervallumot.

A kezelés első 12 hete után a 145 mg fenofibrát + 20 mg szimvasztatin kombináció kedvezőbbnek bizonyult a 40 mg szimvasztatinhoz képest a TG csökkenése és a HDL-C növekedése tekintetében, de nem felelt meg a non-inferioritási kritériumnak az LDL-C tekintetében. A 145 mg fenofibrát + 20 mg szimvasztatin kombináció statisztikailag szignifikánsan hatásosabban növelte az apoA1-et, és csökkentette a fibrinogént, mint a 40 mg szimvasztatin.

Támogató vizsgálat

Az Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) lipidvizsgálat egy randomizált placebokontrollos vizsgálat volt, amelyet 5518, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, a szimvasztatin mellett fenofibráttal kezelt beteg bevonásával végeztek. A fenofibrát plusz szimvasztatin kezelés mellett nem mutatkozott szignifikáns különbség a szimvasztatin-monoterápiához képest a nem halálos myocardialis infarctust, a nem halálos stroke-ot és a kardiovaszkuláris halálozást magában foglaló elsődleges kompozit végpontban (relatív hazard [HR]: 0,92; 95%-os CI: 0,79-1,08, p=0,32; abszolút kockázat csökkenése: 0,74%). Dyslipidaemiás betegek – vagyis a definíció szerint azok, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a HDL-C-szint az alsó tercilisbe (≤ 34 mg/dl vagy 0,88 mmol/l), a trigliceridszint pedig a felső tercilisbe (≥ 204 mg/dl vagy 2,3 mmol/l) esett – előre meghatározott alcsoportjában a fenofibrát plusz szimvasztatin kezelés mellett az elsődleges kompozit végpont 31%-os relatív csökkenését tapasztalták a szimvasztatin-monoterápiához képest (relatív hazard [HR]: 0,69; 95%-os KI: 0,49-0,97, p=0,03; abszolút kockázat csökkenése: 4,95%). Egy másik, előre meghatározott alcsoport elemzése során statisztikailag szignifikáns összefüggést találtak a kezelés és a nemek között (p=0,01), ami azt mutatja, hogy a kombinációs kezelés férfiaknál lehetséges terápiás előnyt jelent (p=0,037), míg a kombinációs terápiában részesülő nők esetében az elsődleges végpontra vonatkozóan potenciálisan magasabb kockázat várható, mint a szimvasztatin-monoterápia mellett (p=0,069). Ezt nem figyelték meg a dyslipidaemiás betegek fent említett alcsoportjában, de a

fenofibrát plusz szimvasztatin kombinációval kezelt dyslipidaemiás nők esetében az előny sem volt egyértelműen bizonyított, és ebben az alcsoportban nem volt kizárható a lehetséges káros hatás.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek esetében minden korosztálynál eltekint a Cholib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől kombinált dyslipidaemiában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A fenofibrinsav, a szimvasztatin és a szimvasztatinsav AUC, AUC(0-t) és C_{max} értékeinek összehasonlítására szolgáló geometriai közép arányok és 90%-os konfidenciaintervallumok mind a 80–125%-os bioekvivalenciai intervallumban voltak a fix dózisú kombinációt jelentő Cholib 145 mg/40 mg tablettá, valamint a klinikai programban külön tablettában alkalmazott 145 mg fenofibrát és 40 mg szimvasztatin együtt történő bevétele után.

Felszívódás

A fenofibrát a maximális plazmakoncentrációt (C_{max}) 2–4 órával az orális alkalmazás után éri el. A folyamatos kezelés során a plazmakoncentráció stabil szintre áll be bármely betegnél.

A fenofibrát nem oldódik a vízben, és a felszívódás elősegítése érdekében étkezéskor kell bevenni. A 145 mg-os fenofibrát tablettá gyártásakor alkalmazott mikronizált fenofibrát és a NanoCrystal® technológia segíti a felszívódást.

A korábbi generációs fenofibrát készítményektől eltérően ennek a készítménynek a maximális plazmakoncentrációja és teljes expozíciója független az étkezésektől.

Egy, az étkezésnek a felszívódásra gyakorolt hatását tanulmányozó vizsgálat során a 145 mg-os fenofibrát tablettának ezt a kiszerelési formáját egészséges férfiaknál és nőknél alkalmazták éhgyomorra, ill. zsíros étel fogyasztása után. Az eredmény azt mutatta, hogy a fenofibrinsav expozícióját (AUC és C_{max}) nem befolyásolja az étkezés. Ezért a Cholib-ot az étkezésekre való tekintet nélkül be lehet venni.

Egyszeri adag beadását követő és folyamatos kezelés közben végzett kinetikai vizsgálatok egyaránt azt mutatták, hogy a gyógyszer nem halmozódik fel.

A szimvasztatin egy inaktív lakton, in vivo hidrolizálódik a megfelelő aktív béta-hidroxisav-formára, mely utóbbi erős HMG-CoA-reduktáz-inhibitor. A hidrolízis főként a májban megy végbe, a hidrolízis sebessége humán plazmában nagyon lassú.

A szimvasztatin jól felszívódik, és kifejezett hepaticus elsődleges (first-pass) extrakción esik át. A májban történő extrakció a máj véráramlásától függ. A máj az aktív forma hatásának elsődleges helye. A szimvasztatin egyetlen orális dózisa után a béta-hidroxisav szisztémás keringésben való elérhetősége a dózis 5%-ánál is kevesebb. Az aktív inhibitorok maximális plazmakoncentrációjukat a szimvasztatin bevétele után kb. 1–2 órával érik el. Az egyidejű étkezés nem befolyásolja a felszívódást.

Szimvasztatin egyszeri, valamint többszöri dózisának farmakokinetikája azt mutatta, hogy a gyógyszer nem akkumulálódik többszöri adag után sem.

Eloszlás

A fenofibrinsav erősen kötődik a plazma albuminhoz (több mint 99%). A szimvasztatinnak és aktív metabolitjának fehérjekötődése > 95%.

Biotranszformáció és elimináció

Oralis alkalmazás után a fenofibrátot észterázok gyorsan hidrolizálják fenofibrinsavvá, amely az aktív metabolit. A plazmában a fenofibrát nem mutatható ki változatlan formában. A fenofibrát a CYP 3A4-nek nem szubsztrátja. Nem történik hepaticus microsomalis metabolizmus.

A gyógyszer főként a vizelettel választódik ki. Gyakorlatilag a gyógyszer teljes adagja 6 napon belül eliminálódik. A fenofibrát főként fenofibrinsav és annak glükuronid-konjugátuma formájában választódik ki. Idős betegeknél a fenofibrinsav látszólagos teljes plazma clearance-e nem módosul.

Egyszeri dózis beadását követő és folyamatos kezelés közben is végzett kinetikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a gyógyszer nem halmozódik fel. A fenofibrinsav nem eliminálható haemodialysis útján.

Átlagos plazma felezési idő: a fenofibrinsav eliminációs felezési ideje a plazmában hozzávetőlegesen 20 óra.

A szimvasztatin a BCRP efflux transzporter és a CYP 3A4 egyik szubsztrátja. A szimvasztatint az OATP1B transzporter aktívan veszik fel a hepatocitákba. A szimvasztatin humán plazmában jelen lévő legfőbb metabolitjai a béta-hidroxisav és négy további aktív metabolit. Egyszeri radioaktív szimvasztatin orális dózisa után embernél 96 órán belül kiválasztódott a radioaktivitás 13%-a a vizelettel, 60%-a pedig a széklettel. A székletből visszanyert mennyiség tartalmazza az epével kiválasztott, felszívódott gyógyszer-ekvivalenst és a fel nem szívódott gyógyszert is. A béta-hidroxisav metabolit intravénás injekciója után az átlagos felezési idő 1,9 óra volt. Az intravénás dózisnak átlagosan csupán 0,3%-a választódott ki a vizelettel inhibitoroként.

Egészséges alanyok körében végzett két kis létszámú vizsgálatban (n = 12) és utána egy nagyobb vizsgálatban (n=85) vizsgálták fenofibrát ismételt adagolásának a szimvasztatin egy, illetve több adagjának farmakokinetikájára gyakorolt hatását.

Az egyik vizsgálatban a szimvasztatin egyik fő aktív metabolitjának, a szimvasztatinsavnak az AUC-értéke 42%-kal csökkent (90% CI, 24%–56%), amikor egyszeri 40 mg szimvasztatinadagot kombináltak 160 mg fenofibrát ismételt adagolásával. A másik vizsgálatban (Bergman és társai, 2004) 80 mg szimvasztatin és 160 mg fenofibrát ismételt együttes adagolásakor a szimvasztatinsav AUC-értéke 36%-kal csökkent (90% CI, 30%–42%). A nagyobb vizsgálatban a szimvasztatinsav AUC-értékének 21%-os csökkenését (90% CI, 14%–27%) figyelték meg 40 mg szimvasztatin és 145 mg fenofibrát ismételt esti együttes adagolásakor. Ez nem különbözött szignifikánsan a szimvasztatinsav AUC-értékének 29%-os csökkenésétől (90% CI, 22%–35%), amelyet 12 órás különbséggel végzett beadás esetén figyeltek meg: 40 mg szimvasztatin este, 145 mg fenofibrát reggel.

Nem vizsgálták, hogy a fenofibrát hatással van-e a szimvasztatin más aktív metabolitjaira.

A kölcsönhatás pontos mechanizmusa nem ismert. A rendelkezésre álló klinikai adatok szerint az LDL-C csökkentésére kifejtett hatás nem tért el lényegesen a szimvasztatin-monoterápiától olyankor, amikor a kezelés megkezdésekor az LDL-C megfelelően beállított.

A legmagasabb engedélyezett adag, vagyis 40 vagy 80 mg szimvasztatin ismételt adagolása nem befolyásolta a fenofibrinsav egyensúlyi (steady-state) plazmaszintjét.

Különleges betegcsoportok

Az SLCO1B1 gén c.521T>C allél hordozóinál kisebb az OATP1B1 aktivitás. A fő metabolit, a szimvasztatinsav átlagos expozíciója (AUC) a C allél heterozigóta hordozóiban (CT) 120%, a homozigóta hordozókban (CC) pedig 221%, a leggyakoribb genotípust hordozó (TT) betegekhez viszonyítva. Az európai populációban a C allél előfordulási gyakorisága 18%. SLCO1B1 polimorfizmussal rendelkező betegek esetében fennáll a szimvasztatin fokozott expozíciójának kockázata, ami a rhabdomyolysis fokozott kockázatához vezethet (lásd 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Cholib fix dózisú kombinációval nem végeztek preklinikai vizsgálatokat.

Fenofibrát

Akut toxicitásra vonatkozó vizsgálatok nem eredményeztek releváns információt a fenofibrát specifikus toxicitásáról.

A fenofibrát aktív metabolitjának, a fenofibrinsavnak három hónapos, orális alkalmazásával, patkányokon végzett, nem klinikai vizsgálat során a következőket figyelték meg: vázizomrendszeri toxicitás (különösen az I-es típusú – lassú oxidatív – myorostokban gazdag izmoknál), cardialis degeneratio, anaemia és csökkent testsúly. A vázizomrendszer toxicitásnál az expozíció legalább 50-szerese volt a humán expozíciónak, a cardiomyotoxicitásnál az expozíció pedig több mint 15-szöröse volt a humán expozíciónak.

Reverzibilis fekélyek és erosiók alakultak ki kutyák gastrointestinalis rendszerében, miután a kutyákat 3 hónapig a klinikai AUC-hez képest kb. 7-szeres expozícióval kezelték.

A fenofibrát mutagenitási vizsgálatai negatívak voltak.

Karcinogenitási vizsgálatok során patkányokban és egerekben májtumorokat találtak, ami a peroxiszóma-proliferációnak tulajdonítható. Ezek a változások a rágsálókra jellemzők, és hasonló dózisszintek esetén más fajoknál nem figyeltek meg ilyet. Ennek a körülménynek nincs jelentősége a humán terápiás alkalmazás során.

Egereken, patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatok nem tártak fel teratogén hatást. Embriotoxikus hatásokat figyeltek meg az anyai toxicitás dózistartományában. Magas dózisok esetén a vemhesség megnyúlását és ellési problémákat figyeltek meg.

Fenofibráttal végzett nem klinikai reprodukciós toxicitási vizsgálatok során nem észleltek termékenységre kifejtett hatást. Viszont reverzibilis hypospermiát, testicularis vacuolisatiót és ovarium-éretlenséget figyeltek meg krónikus toxicitási vizsgálatok során, melyeket fenofibrinsavval végeztek fiatal kutyákon.

Szimvasztatin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételdózis-toxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a szimvasztatin alkalmazásakor humán vonatkozásban nem várható más kockázat, mint amit a farmakológiai mechanizmus alapján várni lehet. Patkányoknál és nyulaknál a szimvasztatin maximálisan tolerált dózisa nem okozott magzati malformatiót, és nem volt hatással a termékenységre, a reprodukciós funkcióra vagy a neonatalis fejlődésre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

Butil-hidroxi-anizol (E320)
Laktóz-monohidrát
Nátrium-lauril-szulfát
Hidegen duzzadó (kukorica)keményítő
Dokuzát-nátrium
Szacharóz
Citromsav-monohidrát (E330)
Hipromellóz (E464)

Kroszpovidon (E1202)
Magnézium-sztearát (E572)
Mikrokristályos cellulóz és vízmentes kolloid szilícium-dioxid keveréke
Aszkorbinsav (E300)

Filmbevonat:

Poli(vinil-alkohol) – részben hidrolizált (E1203)
Titán-dioxid (E171)
Talkum (E553b)
Szójalecitin (E322)
Xantángumi (E415)
Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alu/Alu buboréksomagolás
Kiszerelés: 10, 30 és 90 filmtabletta.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. augusztus 26.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. május 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

Mylan Hungary Ltd.
Mylan utca 1.
Komárom, 2900
Magyarország

A gyógyszer nyomtatott betegtájékoztatójának tartalmaznia kell az adott gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (PSURs)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az erre a termékre vonatkozó első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül benyújtani. Ezt követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciadátumok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cholib 145 mg/20 mg filmtabletta
fenofibrát/szimvasztatin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Hatóanyag: 145 mg fenofibrát és 20 mg szimvasztatin filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz: laktózt, szacharózt, szójalecitint (E322), narancssárga FCF élelmiszer-színezéket (E110).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 filmtabletta
30 filmtabletta
90 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Cholib 145 mg/20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

<PC: {szám} [termékkód]
SN: {szám} [sorozatszám]
NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]>

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cholib 145 mg/20 mg filmtabletta
fenofibrát/szimvasztatin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatrix

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cholib 145 mg/40 mg filmtabletta
fenofibrát/szimvasztatin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Hatóanyag: 145 mg fenofibrát és 40 mg szimvasztatin filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz: laktózt, szacharózt, szójalecitint (E322).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 filmtabletta
30 filmtabletta
90 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Cholib 145 mg/40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

<PC: {szám} [termékkód]
SN: {szám} [sorozatszám]
NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]>

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cholib 145 mg/40 mg filmtabletta
fenofibrát/szimvasztatin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Viatrix

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Cholib 145 mg/20 mg filmtabletta

fenofibrát/szimvasztatin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Cholib és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Cholib szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Cholibot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Cholibot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Cholib és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Cholib két különböző hatóanyagot tartalmaz: az egyik a fenofibrát (amely a „fibrátok” csoportjába tartozik), a másik pedig a szimvasztatin (amely a „sztatinok” csoportjába tartozik). Mindkét hatóanyagot arra alkalmazzák, hogy csökkentse az összkoleszterinszintet, valamint a „rossz” koleszterin (LDL-koleszterin), továbbá a triglicerideknek nevezett zsírok szintjét a vérben. Ezen túlmenően mindkét hatóanyag növeli a „jó” koleszterin (HDL-koleszterin) szintjét.

Mit kell tudnom a koleszterinről és trigliceridekről?

A koleszterin a vérben található különböző zsírok egyike. Az összkoleszterint főként az LDL- és a HDL-koleszterin alkotja.

Az LDL-koleszterint gyakran „rossz” koleszterinnek nevezik, mert lerakódik a verőerek falán, és plakkot képez. Idővel ez a plakklerakódás az artériák elzáródásához vezet.

A HDL-koleszterint gyakran „jó” koleszterinnek nevezik, mert az artériákban segíti megakadályozni a „rossz” koleszterin lerakódását, és védelmet nyújt a szívbetegség ellen.

A trigliceridek a vérben található zsírok másik csoportját alkotják. Ezek növelhetik a szívproblémák kialakulásának kockázatát.

A legtöbb embernél először semmi jele a koleszterin- vagy trigliceridproblémáknak. Kezelőorvosa egyszerű vérvizsgálattal meg tudja mérni a lipidek (vagyis a vérben lévő zsírok) szintjét. Lipidszintjeinek ellenőrzése érdekében rendszeresen keresse fel orvosát!

A Cholibot olyan felnőttek esetében alkalmazzák, akiknél magas a szív- és érrendszeri betegségek – például szívroham vagy szélütés (sztrók) – kockázata, és a vérükben magas kétféle zsír (a trigliceridek és az LDL-koleszterin) mennyisége. Ezt a gyógyszert olyan betegek kapják, akiknél a „rossz” koleszterin (LDL-koleszterin) önmagában 20 mg adagú szimvasztatinnal már megfelelő szinten lehet

tartani. Ők a Cholibot azért kapják, hogy csökkenjen a vérükben a trigliceridek mennyisége, és növekedjen a „jó” koleszterin (HDL-koleszterin) mennyisége.

A Cholib-kezelés alatt továbbra is be kell tartania az alacsony zsírtartalmú étrendet és az egyéb előírásokat (pl. testmozgás, testsúlycsökkentés).

2. Tudnivalók a Cholib szedése előtt

Ne szedje a Cholibot:

- ha allergiás a fenofibrátra vagy a szimvasztatinra vagy a Cholib (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha allergiás a földimogyoróra, a földimogyoró-olajra, a szójalecitinre vagy ezekkel rokon anyagokra,
- ha más gyógyszer (más fibrátok vagy egy „ketoprofen” nevű gyulladásgátló szer) szedésekor allergiás reakciót észlelt, illetve bőre károsodott napfény vagy UV-fény hatására,
- ha máj- vagy epeproblémái vannak,
- ha olyan pankreatitise van (a hasnyálmirigy hasi fájdalommal járó gyulladása), amelyet nem a magas vérsírszint idézett elő,
- ha közepes fokú vagy súlyos veseproblémái vannak,
- ha korábban izomproblémái voltak olyan vérsírcsökkentő gyógyszerek szedésekor, amelyek vagy az ebben a gyógyszerben lévő két hatóanyag valamelyikét, vagy a „sztatinok” csoportjába tartozó más hatóanyagokat (pl. atorvasztatin, pravasztatin vagy rozuvasztatin) vagy a „fibrátok” csoportjába tartozó hatóanyagokat (pl. bezafibrát vagy gemfibrozil) tartalmaztak,
- ha már szed olyan gyógyszert, amely az alábbi hatóanyagok valamelyikét tartalmazza:
 - o danazol (endometriózis kezelésére adott mesterséges hormon),
 - o ciklosporin (szervátültetett betegeknek gyakran alkalmazott gyógyszer),
 - o itrakonazol, ketokonazol, flukonazol vagy pozakonazol (gombás fertőzésre adott gyógyszerek),
 - o HIV-proteáz-gátlók, pl. indinavir, nelfinavir, ritonavir és szakvinavir (HIV-fertőzés, illetve AIDS kezelésére alkalmazott gyógyszerek),
 - o Kobicisztát (HIV-fertőzésre alkalmazott gyógyszer)
 - o glecaprevir vagy pibrentasvir (hepatitisz C-vírusfertőzés kezelésére szolgál),
 - o eritromicin, klaritromicin vagy telitromicin (bakteriális fertőzésekre adott gyógyszerek)
 - o nefazodon (depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- ha már szedi és továbbra is szedni fogja az alábbi gyógyszerek valamelyikét:
 - o valamilyen fibrát (pl. gemfibrozil),
 - o valamilyen sztatin (a vérsírszintet csökkentő gyógyszerek, pl. szimvasztatin, atorvasztatin),
- ha Ön 18 évesnél fiatalabb,
- ha Ön terhes vagy szoptat.

Ne szedje a Cholibot, ha a fentiek bármelyike érvényes Önre. Ha nem biztos efelől, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Figyelmeztetések és óvintézkedések:

A Cholib szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha pajzsmirigy-alulműködése (hipotireózis) van,
- ha a közeljövőben műtétet terveznek Önénél. Ilyenkor esetleg abba kell hagynia egy rövid időre a Cholib szedését,
- ha Ön sok alkoholt fogyaszt (hetente több mint 21 egység (210 ml) tiszta alkoholnak megfelelő szeszes italt),
- ha mellkasi fájdalom van és légszomjat érez. Ezek akár annak a jelei is lehetnek, hogy vérrög van a tüdejében (tüdőembólia),

- ha súlyos tüdőbetegsége van,
- ha vesebetegsége van,
- ha Önnek vagy egy közeli családtagjának örökletes izombetegsége van,
- ha jelenleg vagy az elmúlt 7 napban fuzidinsav hatóanyagú gyógyszer szed(ett) vagy kap(ott) (ezt a gyógyszert bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazzák),
- ha hepatitisz C-vírus elleni vírusellenes szereket szed, például elbasvirt vagy grazoprevirt (hepatitisz C-vírusfertőzés kezelésére szolgál)
- Ha Ön miaszténiában (egy általános izomgyengeséggel járó betegségben, amely néhány esetben a légzőizmokat is érintheti) vagy okuláris miaszténiában (a szem izmainak gyengeségét okozó betegség) szenved vagy szenvedett, ugyanis a sztatinok néha súlyosbíthatják ezt az állapotot vagy miaszténia kialakulását okozhatják (lásd 4. pont).

Ha a fentiek bármelyike érvényes Önre, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt szedni kezd a Cholibot. Amennyiben nem biztos ebben, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Számoljon be kezelőorvosának vagy gyógyszerészének az esetleges izomgyengeségről is, amennyiben az folyamatosan fennáll. További vizsgálatokra és gyógyszerekre lehet szükség ennek diagnosztizálása és kezelése céljából.

A Cholib szedése előtt kezelőorvosa vérvételt fog előírni. Ennek alapján tudja ellenőrizni, hogy milyen jól működik az Ön mája.

Kezelőorvosa azt is előírhatja, hogy a Cholib szedése alatt is végezzenek vérvizsgálatot a máj működésének ellenőrzésére.

Ha Ön cukorbeteg vagy fennáll Önnél a cukorbetegség kialakulásának kockázata, kezelőorvosa gondos megfigyelés alatt fogja tartani Önt, amíg szedi ezt a gyógyszert. Valószínűleg akkor áll fenn Önnél a cukorbetegség kialakulásának kockázata, ha magas a vércukorszintje és a vérzsírszintje, túlsúlyos, valamint magas a vérnyomása.

A Cholib szedésének megkezdése előtt és után kezelőorvosa esetleg vérvételt fog előírni, hogy ellenőrizze az izmainak bizonyos jellemzőit.

Gyermekek és serdülők

A Cholibot nem szedhetik gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők.

Egyéb gyógyszerek és a Cholib:

Különösen fontos, hogy feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, illetve szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez a vény nélkül kapható készítményekre és gyógynövénytartalmú szerekre is vonatkozik.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha olyan gyógyszert szed, amely az alábbi hatóanyagok bármelyikét tartalmazza:

- o danazol (endometriózis kezelésére adott mesterséges hormon),
- o ciklosporin (szervátültetett betegeknek gyakran adott gyógyszer),
- o itraconazol, ketokonazol, flukonazol vagy pozakonazol (gombás fertőzésre alkalmazott gyógyszerek),
- o HIV-proteáz-gátlók, pl. indinavir, nelfinavir, ritonavir és szakvinavir (HIV-fertőzés és AIDS kezelésére alkalmazott gyógyszerek),
- o Kobicisztát (HIV-fertőzésre alkalmazott gyógyszer),
- o glecaprevir vagy pibrentasvir (hepatitisz C-vírusfertőzés kezelésére szolgál),
- o eritromicin, klaritromicin vagy telitromicin (bakteriális fertőzésekre alkalmazott gyógyszerek),

- o nefazodon (depresszióra adott gyógyszer),
- o valamilyen fibrát (pl. fenofeibrát, gemfibrozil),
- o valamilyen sztatin (pl. szimvasztatin, atorvasztatin).

Ne szedje a Cholibot, ha a fentiek bármelyike érvényes Önre. Amennyiben nem biztos ebben, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi hatóanyagok valamelyikét tartalmazó gyógyszert szed (ugyanis ezekkel együtt alkalmazva a Cholibot megnőhet az izomproblémák kockázata):

- legalább napi 1 gramm dózisban szedett niacin (nikotinsav) vagy niacint tartalmazó gyógyszer (a vérben lévő zsírok szintjének csökkentésére alkalmazzák),
- kolchicin (köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszer).

A Cholib szedése közben ne szedjen fuzidinsav hatóanyagú gyógyszert (amelyet bakteriális fertőzések kezelésére alkalmaznak).

A fent felsorolt gyógyszerek mellett arról is tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha jelenleg szedi, nemrégiben szedte vagy szedni tervezi a következő gyógyszerek bármelyikét:

- véralvadásgátlók (vérhígítók), pl. warfarin, fluindion, fenprokumon vagy acenokumarol (vérrögzépződést gátló gyógyszerek),
- pioglitazon (a cukorbetegségre adott gyógyszerek egyik típusa),
- rifampicin (tuberkulózis kezelésére alkalmazott gyógyszer).
- glecaprevir vagy pibrentasvir (hepatitisz C-vírusfertőzés kezelésére szolgál).

Ha a fentiek bármelyike érvényes Önre, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt szedni kezdi a Cholibot. Amennyiben nem biztos ebben, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Cholib egyidejű bevétele étellel és itallal

A grépfrútlé tartalmaz olyan összetevőket, amelyek megváltoztatják a Cholib hatását. Ne fogyasszon grépfrútlevet, amíg szedi a Cholibot, mert az növelheti az izomproblémák kockázatát.

Terhesség és szoptatás

- Ne szedje a Cholibot, ha Ön terhes, teherbe szeretne esni, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége. Ha a Cholib szedése alatt teherbe esik, azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését, és forduljon kezelőorvosához.
- Ne szedje a Cholibot, ha jelenleg szoptat vagy szoptatni készül, mert nem ismert, hogy a gyógyszer átkerül-e az anyatejbe.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre:

Nem várható, hogy a Cholib befolyásolná a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Figyelembe kell venni azonban, hogy néhány ember szédülést tapasztal a Cholib bevétele után.

Fontos információk a Cholib egyes összetevőiről

A Cholib laktóz és szacharóz nevű cukrokat tartalmaz.

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Cholib szójalecitint tartalmaz. Ne alkalmazza a Cholibot, amennyiben földimogyoró- vagy szójaallergiája van.

A Cholib narancssárga FCF élelmiszer-színezéket (E110) tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

3. Hogyan kell szedni a Cholibot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Kezelőorvosa fogja meghatározni az Ön számára megfelelő hatáserősséget, mégpedig az Ön egészségi állapota, a jelenleg kapott kezelések és az Önnél fennálló kockázati tényezők alapján.

A szokásos adag napi egy tablettá.

A Cholibot étkezéskor, de étkezéstől függetlenül is beveheti.

A tablettát egészben kell lenyelni egy pohár vízzel.

A tablettát nem szabad eltörni vagy szétrágni.

A Cholib-kezelés alatt továbbra is be kell tartania az alacsony zsírtartalmú étrendet és az egyéb előírásokat (pl. testmozgás, testsúlycsökkentés).

Ha az előírtnál több Cholibot vett be

Ha Ön a szükségesnél több Cholibot vett be, illetve ha valaki tévedésből vette be az Ön gyógyszerét, azonnal szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, vagy lépjen kapcsolatba a legközelebbi kórházzal.

Ha elfelejtette bevenni a Cholibot

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására. A következő tablettát a következő napon, a megszokott időben vegye be. Ha aggódik a kihagyott adag miatt, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Cholib is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

- A megmagyarázhatatlan izomfájdalom, -érzékenység és -gyengeség izomkárosodás jele lehet. Ezért ha ilyen tünetek jelentkeznek Önnél, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. Erre azért van szükség, mert ritka esetben előfordultak súlyos izomproblémák, melyek akár az izom pusztulásával is jártak, ami vesekárosodást okozott; és nagyon ritka esetekben halálos kimenetel is előfordult. Az önmagában alkalmazott fibrát- vagy sztatinkezeléshez viszonyítva az izomkárosodás kockázata megnő, amikor ezt a 2 gyógyszert együtt szedi, amint ez a Cholib esetében is történik. A kockázat magasabb a nő betegek, illetve a 65. életévüket betöltött személyek esetében.

Néhány beteg az alábbi súlyos mellékhatásokat észlelte a fenofibrát vagy a szimvasztatin szedésekor (ez a Cholib két hatóanyaga):

- túlérzékenységi (allergiás) reakciók, beleértve: az arc-, a nyelv- és a torok duzzanatát, amely légzési nehézséget okozhat (angioödéma) (ritka),
- egy súlyos allergiás reakció, amely légzési nehézséget és szédülést okoz (anafilaxia) (nagyon ritka)
- túlérzékenységi reakció a Cholibbal szemben például a következő tünetekkel: az ízületek fájdalma vagy gyulladása, érgyulladás, szokatlan véraláfutások, bőrproblémák vagy bőrduzzanat megjelenése, csalánkiütés, napsütés által kiváltott szokatlan bőrérzékenység, láz, bőrpír, légszomj és rossz közérzet, lupusz-szerű betegség (beleértve a bőkiütést, az ízületi problémákat, valamint a fehérvérsejtekre kifejtett hatást),
- izomgörcsök, illetve fájdalmas, érzékeny vagy gyenge izmok, izomszakadás – ezek izomgyulladás vagy izomkárosodás jelei lehetnek, amelyek vesekárosodást vagy akár halált is okozhatnak,
- gyomorfájás – ez a hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) jele is lehet,
- mellkasi fájdalom és légszomj – ezek annak a jelei is lehetnek, hogy vérrög van a tüdejében (tüdőembólia),
- a lábak fájdalma, vörössége vagy duzzanata – ezek annak a jelei is lehetnek, hogy vérrög van a lábában (mélyvénás trombózis),
- a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése (sárgaság), vagy a májenzimek emelkedése a vérben – ezek májgyulladás jelei lehetnek (hepatitisz és májelégtelenség),
- a bőr megnövekedett érzékenysége a napfényel, UV-lámpákkal és szoláriummal szemben,
- kiütés a bőrön vagy foltos elváltozás a szájban (gyógyszer okozta lichenoid kiütés)

Ha az előbb felsorolt súlyos mellékhatások bármelyikét észleli, azonnal hagyja abba a Cholib szedését és szóljon kezelőorvosának, vagy menjen a legközelebbi kórház sürgősségi részlegére, mert előfordulhat, hogy sürgős orvosi ellátásra lesz szüksége.

Néhány beteg az alábbi mellékhatásokat észlelte a Cholib, a fenofibrát vagy a szimvasztatin szedésekor:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1-et érinthetnek):

- a vér kreatininszintjének megemelkedése (a kreatinin a vesék által kiválasztott anyag),
- a vér homociszteinszintjének megemelkedése (ha ebből az aminosavból túl sok van a vérben, akkor magasabb a koszorúér-betegség, a szélütés vagy a perifériás érbetegség kockázata, habár ennek a pontos ok-okozati összefüggését még nem tárták fel).

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek):

- a vérlemezék számának megemelkedése,
- a májfunkciós vizsgálatok (transzaminázok) emelkedett értéke,
- emésztési zavarok (gyomorfájás, hányinger, hányás, hasmenés, haspuffadás),
- felső légúti fertőzés.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek):

- izomproblémák,
- epekövek,
- kiütések, viszketés, vörös foltok a bőrön,
- fejfájás,
- szexuális problémák.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek):

- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység),
- a karok és a lábak zsibbadása vagy gyengesége,

- zavartság,
- szédülékenység,
- kimerültség,
- a (vesék által termelt) karbamid szintjének emelkedése – laborvizsgálattal kimutatva,
- a (máj által termelt) gamma-glutamil-transzferáz szintjének emelkedése – laborvizsgálattal kimutatva,
- az (eperendszer által termelt) alkalikus foszfatáz szintjének emelkedése – laborvizsgálattal kimutatva,
- az (izmok által termelt) kreatin-foszfokináz szintjének emelkedése – laborvizsgálattal kimutatva,
- a vérben az oxigént szállító hemoglobinnak és a fehérvérsejtek számának csökkenése – laborvizsgálattal kimutatva,
- alvászavar,
- az emlékezőképesség romlása vagy memóriavesztés
- hajhullás,
- székrekedés,
- emésztési problémák,
 - homályos látás, látáscsökkenés

Nagyon ritka mellékhatás (10000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek)

- a mellék megnövekedése férfiaknál (gynecomastia)

A következő mellékhatásokról is beszámoltak, de előfordulási gyakoriságuk nem becsülhető meg a rendelkezésre álló adatokból (ismeretlen gyakoriság):

- súlyos allergiás bőrkiütés hólyagokkal,
- epekövek miatti szövődmények, például epegörcs, epevezeték-gyulladás, epehólyag-gyulladás,
- cukorbetegség (diabétesz mellitusz),
- merevedési zavar,
- levertségérzés (depresszió),
- alvászavarok, akár rémálmodásokkal,
- légzési nehézséget okozó különleges tüdőbetegség (intersticiális tüdőbetegségnek nevezik),
- folyamatosan fennálló izomgyengeség
- a glikált hemoglobin és a vércukor szintjének emelkedése – (ezek a vércukorszint szabályozottságát jelzik cukorbetegségben) – laborvizsgálattal kimutatva
- Miaszténia grávisz (általános izomgyengeséget okozó betegség, amely néhány esetben a légzőizmokat is érintheti). Okuláris miaszténia (a szem izmainak gyengeségét okozó betegség). Beszéljen kezelőorvosával, ha aktivitás után rosszabbodó gyengeséget érez a karjában vagy lábában, illetve ha kettős látást, szemhéjcsüngést, nyelési nehézséget vagy légszomjat tapasztal.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Cholibot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsoomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje a Cholibot. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Cholib?

A készítmény hatóanyagai a fenofibrát és a szimvasztatin. Minden tablettát 145 mg fenofibrátot és 20 mg szimvasztatint tartalmaz.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Egyéb összetevők:

Tablettamag:

Butil-hidroxi-anizol (E320), laktóz-monohidrát, nátrium-lauril-szulfát, hidegen duzzadó (kukorica)keményítő, dokuzát-nátrium, szacharóz, citromsav-monohidrát (E330), hipromellóz (E464), kroszpozidon (E1202), magnézium-sztearát (E572), mikrokristályos cellulóz és vízmentes koloid szilícium-dioxid keveréke, aszkorbinsav(E300).

Filmbevonat:

Poli(vinil-alkohol) – részben hidrolizált (E1203), titán-dioxid (E171), talkum (E553b), szójalecitin (E322), xantángumi (E415), vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), narancssárga FCF élelmiszer-színezék (E110).

Milyen a Cholib külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Ovális, mindkét oldalán domború, halványbarna színű filmtabletta, lekerekített éllel; egyik oldalán „145/20” felirattal.

Körülbelül 19,3 × 9,3 mm átmérőjű és 734 mg tömegű filmtabletta.

A tabletták kartondobozban, azon belül pedig 10, 30 vagy 90 tablettát tartalmazó buborékcsoomagolásban kerülnek forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Viatrix Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Írország.

Gyártó:

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

vagy

Mylan Hungary Ltd., Mylan utca 1., Komárom, 2900, Magyarország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 4455 400

Česká republika

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

Danmark

Viatrix, ApS
Tlf. +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
(Troisdorf)
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatrix OÜ
Tel: + 372 6363052

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ.: +30 2100 100 002

España

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

France

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

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 (0)1 2350 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatrix SIA
Tel: + 371 67 605 580

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: +370 52 051 288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan EPD bvba/sprl
Tel/Tél: + 32 2 658 6100

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft
Tel: +36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

Viatrix
Tel: +31 (0)20 426 33 00

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH.
Tel: + 43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB
Tel: +46 8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Ltd
Tel: +353 18711600

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Cholib 145 mg/40 mg filmtabletta

fenofibrát/szimvasztatin

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Cholib és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Cholib szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Cholibot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Cholibot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Cholib és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Cholib két különböző hatóanyagot tartalmaz: az egyik a fenofibrát (amely a „fibrátok” csoportjába tartozik), a másik pedig a szimvasztatin (amely a „sztatinok” csoportjába tartozik). Mindkét hatóanyagot arra alkalmazzák, hogy csökkentse az összkoleszterinszintet, valamint a „rossz” koleszterin (LDL-koleszterint), továbbá a triglicerideknek nevezett zsírok szintjét a vérben. Ezen túlmenően mindkét hatóanyag növeli a „jó” koleszterin (HDL-koleszterin) szintjét.

Mit kell tudnom a koleszterinről és trigliceridekről?

A koleszterin a vérben található különböző zsírok egyike. Az összkoleszterint főként az LDL- és a HDL-koleszterin alkotja.

Az LDL-koleszterint gyakran „rossz” koleszterinnek nevezik, mert lerakódik a verőerek falán, és plakkot képez. Idővel ez a plakklerakódás az artériák elzáródásához vezet.

A HDL-koleszterint gyakran „jó” koleszterinnek nevezik, mert az artériákban segíti megakadályozni a „rossz” koleszterin lerakódását, és védelmet nyújt a szívbetegség ellen.

A trigliceridek a vérben található zsírok másik csoportját alkotják. Ezek növelhetik a szívproblémák kialakulásának kockázatát.

A legtöbb embernél először semmi jele a koleszterin- vagy trigliceridproblémáknak. Kezelőorvosa egyszerű vérvizsgálattal meg tudja mérni a lipidek (vagyis a vérben lévő zsírok) szintjét. Lipidszintjeinek ellenőrzése érdekében rendszeresen keresse fel orvosát!

A Cholibot olyan felnőttek esetében alkalmazzák, akiknél magas a szív- és érrendszeri betegségek – például szívroham vagy szélütés (sztrók) – kockázata, és a vérükben magas kétféle zsír (a trigliceridek és az LDL-koleszterin) mennyisége. Ezt a gyógyszert olyan betegek kapják, akiknél a „rossz” koleszterint (LDL-koleszterint) önmagában 40 mg adagú szimvasztatinnal már megfelelő szinten lehet

tartani. Ők a Cholibot azért kapják, hogy csökkenjen a vérükben a trigliceridek mennyisége, és növekedjen a „jó” koleszterin (HDL-koleszterin) mennyisége.

A Cholib-kezelés alatt továbbra is be kell tartania az alacsony zsírtartalmú étrendet és az egyéb előírásokat (pl. testmozgás, testsúlycsökkentés).

2. Tudnivalók a Cholib szedése előtt

Ne szedje a Cholibot:

- ha allergiás a fenofibrátra vagy a szimvasztatinra vagy a Cholib (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha allergiás a földimogyoróra, a földimogyoró-olajra, a szójalecitinre vagy ezekkel rokon anyagokra,
- ha más gyógyszer (más fibrátok vagy egy „ketoprofen” nevű gyulladásgátló szer) szedésekor allergiás reakciót észlelt, illetve bőre károsodott napfény vagy UV-fény hatására,
- ha máj- vagy epeproblémái vannak,
- ha olyan pankreatitise van (a hasnyálmirigy hasi fájdalommal járó gyulladása), amelyet nem a magas vérszír szint idézett elő,
- ha közepes fokú vagy súlyos veseproblémái vannak,
- ha korábban izomproblémái voltak olyan vérszírcsökkentő gyógyszerek szedésekor, amelyek vagy az ebben a gyógyszerben lévő két hatóanyag valamelyikét, vagy a „sztatinok” csoportjába tartozó más hatóanyagokat (pl. atorvasztatin, pravasztatin vagy rozuvasztatin) vagy a „fibrátok” csoportjába tartozó hatóanyagokat (pl. bezafibrát vagy gemfibrozil) tartalmaztak,
- ha már szed olyan gyógyszert, amely az alábbi hatóanyagok valamelyikét tartalmazza:
 - o danazol (endometriózis kezelésére adott mesterséges hormon),
 - o ciklosporin (szervátültetett betegeknek gyakran alkalmazott gyógyszer),
 - o itrakonazol, ketokonazol, flukonazol vagy pozakonazol (gombás fertőzésre adott gyógyszerek),
 - o HIV-proteáz-gátlók, pl. indinavir, nelfinavir, ritonavir és szakvinavir (HIV-fertőzés, illetve AIDS kezelésére alkalmazott gyógyszerek),
 - o Kobicisztát (HIV-fertőzésre alkalmazott gyógyszer),
 - o eritromicin, klaritromicin vagy telitromicin (bakteriális fertőzésekre adott gyógyszerek)
 - o nefazodon (depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszer),
 - o amiodaron (szabálytalan szívritmusra adott gyógyszer) vagy verapamil (magas vérnyomásra, szívbetegséggel összefüggő mellkasi fájdalomra vagy egyéb szívproblémára alkalmazott gyógyszer),
 - o hepatitis C-vírus elleni vírusellenes szerek, például elbasvir, grazoprevir, glecaprevir vagy pibrentasvir (hepatitis C-vírusfertőzés kezelésére szolgál),
- ha már szedi és továbbra is szedni fogja az alábbi gyógyszerek valamelyikét:
 - o valamilyen fibrát (pl. gemfibrozil),
 - o valamilyen sztatin (a vérszírcsökkentő gyógyszerek, pl. szimvasztatin, atorvasztatin),
- ha Ön 18 évesnél fiatalabb,
- ha Ön terhes vagy szoptat.

Ne szedje a Cholibot, ha a fentiek bármelyike érvényes Önre. Ha nem biztos efelől, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Figyelmeztetések és óvintézkedések:

A Cholib szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha pajzsmirigy-alulműködése (hipotireózis) van,
- ha a közeljövőben műtétet terveznek Önnél. Ilyenkor esetleg abba kell hagynia egy rövid időre a Cholib szedését,

- ha Ön sok alkoholt fogyaszt (hetente több mint 21 egység (210 ml) tiszta alkoholnak megfelelő szeszes italt),
- ha mellkasi fájdalma van és légszomjat érez. Ezek akár annak a jelei is lehetnek, hogy vérrög van a tüdejében (tüdőembólia),
- ha súlyos tüdőbetegsége van,
- ha vesebetegsége van,
- ha Önnek vagy egy közeli családtagjának örökletes izombetegsége van,
- ha jelenleg vagy az elmúlt 7 napban fuzidinsav hatóanyagú gyógyszert szed(ett) vagy kap(ott) (ezt a gyógyszert bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazzák),
- ha hepatitisz C-vírus elleni vírusellenes szereket szed, például elbasvirt vagy grazoprevirt (hepatitisz C-vírusfertőzés kezelésére szolgál)
- Ha Ön miaszténiában (egy általános izomgyengeséggel járó betegségben, amely néhány esetben a légzőizmokat is érintheti) vagy okuláris miaszténiában (a szem izmainak gyengeségét okozó betegség) szenved vagy szenvedett, ugyanis a sztatinok néha súlyosbíthatják ezt az állapotot vagy miaszténia kialakulását okozhatják (lásd 4. pont).

Ha a fentiek bármelyike érvényes Önre, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt szedni kezdi a Cholibot. Amennyiben nem biztos ebben, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Számoljon be kezelőorvosának vagy gyógyszerészének az esetleges izomgyengeségről is, amennyiben az folyamatosan fennáll. További vizsgálatokra és gyógyszerekre lehet szükség ennek diagnosztizálása és kezelése céljából.

A Cholib szedése előtt kezelőorvosa vérvételt fog előírni. Ennek alapján tudja ellenőrizni, hogy milyen jól működik az Ön mája.

Kezelőorvosa azt is előírhatja, hogy a Cholib szedése alatt is végezzenek vérvizsgálatot a máj működésének ellenőrzésére.

Ha Ön cukorbeteg vagy fennáll Önnél a cukorbetegség kialakulásának kockázata, kezelőorvosa gondos megfigyelés alatt fogja tartani Önt, amíg szedi ezt a gyógyszert. Valószínűleg akkor áll fenn Önnél a cukorbetegség kialakulásának kockázata, ha magas a vércukorszintje és a vérzsírszintje, túlsúlyos, valamint magas a vérnyomása.

A Cholib szedésének megkezdése előtt és után kezelőorvosa esetleg vérvételt fog előírni, hogy ellenőrizze az izmainak bizonyos jellemzőit.

Gyermekek és serdülők

A Cholibot nem szedhetik gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők.

Egyéb gyógyszerek és a Cholib:

Különösen fontos, hogy feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, illetve szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez a vény nélkül kapható készítményekre és gyógynövénytartalmú szerekre is vonatkozik.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha olyan gyógyszert szed, amely az alábbi hatóanyagok bármelyikét tartalmazza:

- o danazol (endometriózis kezelésére adott mesterséges hormon),
- o ciklosporin (szervátültetett betegeknek gyakran adott gyógyszer),
- o itrakonazol, ketokonazol, flukonazol vagy pozakonazol (gombás fertőzésre alkalmazott gyógyszerek),

- o HIV-proteáz-gátlók, pl. indinavir, nelfinavir, ritonavir és szakvinavir (HIV-fertőzés és AIDS kezelésére alkalmazott gyógyszerek),
- o Kobicisztát (HIV-fertőzésre alkalmazott gyógyszer),
- o elbasvir, grazoprevir, glecaprevir vagy pibrentasvir (hepatitisz C-vírusfertőzés kezelésére szolgál),
- o eritromicin, klaritromicin vagy telitromicin (bakteriális fertőzésekre alkalmazott gyógyszerek),
- o nefazodon (depresszióra adott gyógyszer),
- o amiodaron (szabálytalan szívritmusra adott gyógyszer) vagy verapamil (magas vérnyomásra, szívbetegséggel összefüggő mellkasi fájdalomra vagy egyéb szívproblémára adott gyógyszer),
- o valamilyen fibrát (pl. fenofibrát, gemfibrozil),
- o valamilyen sztatin (pl. szimvasztatin, atorvasztatin).

Ne szedje a Cholibot, ha a fentiek bármelyike érvényes Önre. Amennyiben nem biztos ebben, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi hatóanyagok valamelyikét tartalmazó gyógyszert szed (ugyanis ezekkel együtt alkalmazva a Cholibot megnőhet az izomproblémák kockázata):

- legalább napi 1 gramm dózisban szedett niacin (nikotinsav) vagy niacint tartalmazó gyógyszer (a vérben lévő zsírok szintjének csökkentésére alkalmazzák),
- kolchicin (köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszer).

A Cholib szedése közben ne szedjen fuzidinsav hatóanyagú gyógyszert (amelyet bakteriális fertőzések kezelésére alkalmaznak).

A fent felsorolt gyógyszerek mellett arról is tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha jelenleg szedi, nemrégiben szedte vagy szedni tervezi a következő gyógyszerek bármelyikét:

- véralvadásgátlók (vérhígítók), pl. warfarin, fluindion, fenprokumon vagy acenokumarol (vérrögződést gátló gyógyszerek),
- pioglitazon (a cukorbetegségre adott gyógyszerek egyik típusa),
- rifampicin (tuberkulózis kezelésére alkalmazott gyógyszer).

Ha a fentiek bármelyike érvényes Önre, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt szedni kezdi a Cholibot. Amennyiben nem biztos ebben, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Cholib egyidejű bevétele étellel és itallal

A grépfrútlé tartalmaz olyan összetevőket, amelyek megváltoztatják a Cholib hatását. Ne fogyasszon grépfrútlevet, amíg szedi a Cholibot, mert az növelheti az izomproblémák kockázatát.

Terhesség és szoptatás

- Ne szedje a Cholibot, ha Ön terhes, teherbe szeretne esni, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége. Ha a Cholib szedése alatt teherbe esik, azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését, és forduljon kezelőorvosához.
- Ne szedje a Cholibot, ha jelenleg szoptat vagy szoptatni készül, mert nem ismert, hogy a gyógyszer átkerül-e az anyatejbe.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre:

Nem várható, hogy a Cholib befolyásolná a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Figyelembe kell venni azonban, hogy néhány ember szédülést tapasztal a Cholib bevétele után.

Fontos információk a Cholib egyes összetevőiről

A Cholib laktóz és szacharóz nevű cukrokat tartalmaz.

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Cholib szójalecitint tartalmaz. Ne alkalmazza a Cholibot, amennyiben földimogyoró- vagy szójaallergiája van.

3. Hogyan kell szedni a Cholibot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Kezelőorvosa fogja meghatározni az Ön számára megfelelő hatáserősséget, mégpedig az Ön egészségi állapota, a jelenleg kapott kezelések és az Önnél fennálló kockázati tényezők alapján.

A szokásos adag napi egy tablettá.

A Cholibot étkezéskor, de étkezéstől függetlenül is beveheti.

A tablettát egészben kell lenyelni egy pohár vízzel.

A tablettát nem szabad eltörni vagy szétrágni.

A Cholib-kezelés alatt továbbra is be kell tartania az alacsony zsírtartalmú étrendet és az egyéb előírásokat (pl. testmozgás, testsúlycsökkentés).

Ha az előírtnál több Cholibot vett be

Ha Ön a szükségesnél több Cholibot vett be, illetve ha valaki tévedésből vette be az Ön gyógyszerét, azonnal szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, vagy lépjen kapcsolatba a legközelebbi kórházzal.

Ha elfelejtette bevenni a Cholibot

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására. A következő tablettát a következő napon, a megszokott időben vegye be. Ha aggódik a kihagyott adag miatt, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Cholib is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

- A megmagyarázhatatlan izomfájdalom, -érzékenység és -gyengeség izomkárosodás jele lehet. Ezért ha ilyen tünetek jelentkeznek Önnél, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. Erre azért van szükség, mert ritka esetben előfordultak súlyos izomproblémák, melyek akár az izom pusztulásával is jártak, ami vesekárosodást okozott; és nagyon ritka esetekben halálos kimenetel is előfordult. Az önmagában alkalmazott fibrát- vagy sztatinkezeléshez viszonyítva az izomkárosodás kockázata megnő, amikor ezt a 2 gyógyszert együtt szedi, amint ez a Cholib

esetében is történik. A kockázat magasabb a nő betegek, illetve a 65. életévüket betöltött személyek esetében.

Néhány beteg az alábbi súlyos mellékhatásokat észlelte a fenofibrát vagy a szimvasztatin szedésekor (ez a Cholib két hatóanyaga):

- túlérzékenységi (allergiás) reakciók, beleértve: az arc-, a nyelv- és a torok duzzanatát, amely légzési nehézséget okozhat (angioödéma) (ritka),
- egy súlyos allergiás reakció, amely légzési nehézséget és szédülést okoz (anafilaxia) (nagyon ritka)
- túlérzékenységi reakció a Cholibbal szemben például a következő tünetekkel: az ízületek fájdalma vagy gyulladása, érgyulladás, szokatlan véraláfutások, bőrproblémák vagy bőrduzzanat megjelenése, csalánkiütés, napsütés által kiváltott szokatlan bőrérzékenység, láz, bőrpír, légszomj és rossz közérzet, lupusz-szerű betegség (beleértve a bőkiütést, az ízületi problémákat, valamint a fehérvérsejtekre kifejtett hatást),
- izomgörcsök, illetve fájdalmas, érzékeny vagy gyenge izmok, izomszakadás – ezek izomgyulladás vagy izomkárosodás jelei lehetnek, amelyek vesekárosodást vagy akár halált is okozhatnak,
- gyomorfájás – ez a hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) jele is lehet,
- mellkasi fájdalom és légszomj – ezek annak a jelei is lehetnek, hogy vérrög van a tüdejében (tüdőembólia),
- a lábak fájdalma, vörössége vagy duzzanata – ezek annak a jelei is lehetnek, hogy vérrög van a lábában (mélyvénás trombózis),
- a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése (sárgaság), vagy a májenzimek emelkedése a vérben – ezek májgyulladás jelei lehetnek (hepatitisz és májelégtelenség),
- a bőr megnövekedett érzékenysége a napfényel, UV-lámpákkal és szoláriummal szemben,
- kiütés a bőrön vagy foltos elváltozás a szájon (gyógyszer okozta lichenoid kiütés)

Ha az előbb felsorolt súlyos mellékhatások bármelyikét észleli, azonnal hagyja abba a Cholib szedését és szóljon kezelőorvosának, vagy menjen a legközelebbi kórház sürgősségi részlegére, mert előfordulhat, hogy sürgős orvosi ellátásra lesz szüksége.

Néhány beteg az alábbi mellékhatásokat észlelte a Cholib, a fenofibrát vagy a szimvasztatin szedésekor:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1-et érinthetnek):

- a vér kreatininszintjének megemelkedése (a kreatinin a vesék által kiválasztott anyag),
- a vér homociszteinszintjének megemelkedése (ha ebből az aminosavból túl sok van a vérben, akkor magasabb a koszorúér-betegség, a szélütés vagy a perifériás érbetegség kockázata, habár ennek a pontos ok-okozati összefüggését még nem tárták fel).

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek):

- a vérlemezkék számának megemelkedése,
- a májfunkciós vizsgálatok (transzaminázok) emelkedett értéke,
- emésztési zavarok (gyomorfájás, hányinger, hányás, hasmenés, haspuffadás),
- felső légúti fertőzés.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek):

- izomproblémák,
- epekövek,
- kiütések, viszketés, vörös foltok a bőrön,
- fejfájás,
- szexuális problémák.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek):

- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység),
- a karok és a lábak zsibbadása vagy gyengesége,
- zavartság,
- szédülékenység,
- kimerültség,
- a (vesék által termelt) karbamid szintjének emelkedése – laborvizsgálattal kimutatva,
- a (máj által termelt) gamma-glutamil-transzferáz szintjének emelkedése – laborvizsgálattal kimutatva,
- az (eperendszer által termelt) alkalikus foszfatáz szintjének emelkedése – laborvizsgálattal kimutatva,
- az (izmok által termelt) kreatin-foszfokináz szintjének emelkedése – laborvizsgálattal kimutatva,
- a vérben az oxigént szállító hemoglobinnak és a fehérvérsejtek számának csökkenése – laborvizsgálattal kimutatva,
- alvászavar,
- az emlékezőképesség romlása vagy memóriavesztés
- hajhullás,
- székrekedés,
- emésztési problémák,
- homályos látás, látáscsökkenés

Nagyon ritka mellékhatás (10000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek)

- a mellék megnövekedése férfiaknál (gynecomastia)

A következő mellékhatásokról is beszámoltak, de előfordulási gyakoriságuk nem becsülhető meg a rendelkezésre álló adatokból (ismeretlen gyakoriság):

- súlyos allergiás bőrkiütés hólyagokkal,
- epekövek miatti szövődmények, például epegörcs, epevezeték-gyulladás, epehólyag-gyulladás,
- cukorbetegség (diabétesz mellitusz),
- merevedési zavar,
- levertségérzés (depresszió),
- alvászavarok, akár rémálmokkal,
- légzési nehézséget okozó különleges tüdőbetegség (intersticiális tüdőbetegségnek nevezik),
folyamatosan fennálló izomgyengeség
- a glikált hemoglobin és a vércukor szintjének emelkedése – (ezek a vércukorszint szabályozottságát jelzik cukorbetegségben) – laborvizsgálattal kimutatva
- Miaszténia grávisz (általános izomgyengeséget okozó betegség, amely néhány esetben a légzőizmokat is érintheti). Okuláris miaszténia (a szem izmainak gyengeségét okozó betegség). Beszéljen kezelőorvosával, ha aktivitás után rosszabbodó gyengeséget érez a karjában vagy lábában, illetve ha kettős látást, szemhéjcsüngést, nyelési nehézséget vagy légszomjat tapasztal.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Cholibot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborécsomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje a Cholibot. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Cholib?

A készítmény hatóanyagai a fenofibrát és a szimvasztatin. Minden tablettát 145 mg fenofibrátot és 40 mg szimvasztatint tartalmaz.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Egyéb összetevők:

Tablettamag:

Butil-hidroxi-anizol (E320), laktóz-monohidrát, nátrium-lauril-szulfát, hidegen duzzadó (kukorica)keményítő, dokuzát-nátrium, szacharóz, citromsav-monohidrát (E330), hipromellóz (E464), kroszpovidon (E1202), magnézium-sztearát (E572), mikrokristályos cellulóz és vízmentes kolloid szilícium-dioxid keveréke, aszkorbinsav(E300).

Filmbevonat:

Poli(vinil-alkohol) – részben hidrolizált (E1203), titán-dioxid (E171), talkum (E553b), szójalecitin (E322), xantángumi (E415), vörös vas-oxid (E172).

Milyen a Cholib külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Ovális, mindkét oldalán domború, téglavörös színű filmtabletta, lekerekített élekkel; egyik oldalán „145/40” felirattal.

Körülbelül 19,3 × 9,3 mm átmérőjű és 840 mg tömegű filmtabletta.

A tabletták kartondobozban, azon belül pedig 10, 30 vagy 90 tablettát tartalmazó buborécsomagolásban kerülnek forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszereles kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Viatrix Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Írország.

Gyártó:

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

vagy

Mylan Hungary Ltd., Mylan utca 1., Komárom, 2900, Magyarország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 4455 400

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: + 43 1 416 2418

Česká republika

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

Italia

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

Polska

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf. +45 28 11 69 32

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals
Τηλ: +357 22863100

Portugal

Viatrix Healthcare Lda.
Tel : +351 214 127 200

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
(Troisdorf)
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

Mylan EPD bvba/sprl
Tel/Tél: + 32 2 658 6100

Slovenská republika

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

España

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

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft
Tel: +36 1 465 2100

Suomi/Finland

Viatrix 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 (0)1 2350 599

Nederland

Viatrix
Tel: +31 (0)20 426 33 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Ltd
Tel: +353 18711600

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.