

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Cholib 145 mg/20 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 145 mg ta' fenofibrate u 20 mg ta' simvastatin.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 160.1 mg ta' lactose (bħala monoidrat), 145 mg ta' sucrose, 0.7 mg ta' leċitina (derivata mill-fażola tas-soja (E322)) u 0.17 mg ta' sunset yellow FCF (E110).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola miksija b'rita, ovali, bikonvessa, ta' lewn kannella, bi xfar ġejjin għat-tond u b'145/20 fuq naħa waħda. Id-dimensjonijiet tad-dijametru huma ta' madwar 19.3×9.3 mm u l-piż tal-pillola huwa ta' madwar 734 mg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Cholib huwa indikat bħala terapija addizzjonali mad-dieta u l-eżerċizzju f'pazjenti adulti b'dislipidemija mħallta b'riskju kardjovaskulari għoli biex inaqqas it-trigliceridi u jżid il-livelli tal-HDL-C meta l-livelli tal-LDL-C jkunu ikkontrollati b'mod adegwat bid-doża korrespondenti ta' monoterapija ta' simvastatin.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kawżi sekondarji ta' iperlipidemija, bħad-dijabete mellitus tat-tip 2 li mhijiex ikkontrollata, ipotirojdiżmu, sindromu nefrotiku, dysproteinemia, mard tal-fwied ostruttiv, kura farmakoloġika (bħal estrogeni orali), alkoħoliżmu għandhom jiġi ikkurati b'mod adegwat, qabel ma tiġi kkunsidrata terapija b'Cholib u l-pazjenti għandhom jitqiegħdu fuq dieta standard li tbaxxi l-kolesterol u t-trigliceridi li għandha titkompla waqt il-kura.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda kuljum. Il-meraq tal-grejpfrut għandu jiġi evitati (ara sezzjoni 4.5).

Ir-rispons għat-terapija għandu jiġi mmonitorjat permezz tad-determinazzjoni tal-figuri tal-lipidi fis-serum (kolesterol totali (TC), LDL-C, trigliceridi (TG)).

Pazjenti anzjani (≥ 65 sena)

Ma hemm l-ebda hteġa għal aġġustament tad-doża. Id-doża tas-soltu hija rakkomandata, hlief għal tnaqqis fil-funzjoni renali b'rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari ta' < 60 mL/min/1.73 m² fejn Cholib huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti b'indeboliment renali

Cholib huwa kontraindikata f'pazjenti b'insuffiċjenza renali minn moderata għal severa b'rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari ta' < 60 mL/min/1.73 m² (ara sezzjoni 4.3).

Cholib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza renali hafifa b'rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari ta' 60 sa 89 mL/min/1.73 m² (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'indeboliment epatiku

Cholib ma g'ix studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku u għalhekk huwa kontraindikata f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

Cholib huwa kontraindikata fit-tfal u fl-adoloxxenti taht it-18-il sena. (ara sezzjoni 4.3).

Terapija mogħtija fl-istess hin

F'pazjenti li jkunu qed jieħdu prodotti li fihom elbasvir jew grazoprevir fl-istess hin ma' Cholib, id-doża ta' simvastatin m'għandhiex taqbeż 20 mg/jum. (Ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5)

Metodu ta' kif għandu jingħata

Kull pillola għandha tinbela shiħa ma' tazza ilma. Il-pilloli ma għandhomx jitfarrku jew jintmagħdu. Jistgħu jittieħdu ma' jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi, karawett, soja jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 (ara wkoll sezzjoni 4.4)
- Fotoallergija magħrufa jew reazzjoni fototossika matul kura b'fibrati jew b'ketoprofen
- Mard attiv tal-fwied jew židiet persistenti inspjegabbli ta' transaminase fis-serum
- Mard magħruf fil-marrara
- Pankreatite kronika jew akuta bl-eċċezzjoni ta' pankreatite akuta minhabba ipertrigliceridimja severa
- Insuffiċjenza renali minn moderata għal severa (rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari ta' < 60 mL/min/1.73 m²)
- L-għoti konkomitanti ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (aġenti li jżidu l-AUC b'madwar 5 darbiet jew aktar) (eż. itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, inibituri tal-protease tal-HIV (eż. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, nefazodone, u prodotti mediċinali li fihom cobicistat) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5)
- L-għoti konkomitanti ta' gemfibrozil, ciclosporin, jew danazol (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5)
- L-għoti konkomitanti ta' glecaprevir/pibrentasvir (ara sezzjoni 4.5)
- Popolazzjoni pedjatrika (taht it-18-il sena)
- Tqala u treddiġh (ara sezzjoni 4.6)
- Passat mediku personali ta' mijopatija u/jew rabdomijolisi b'statins u/jew fibrati jew žieda kkonfermata fil-creatine phosphokinase ta' aktar minn 5 darbiet l-oġġla limitu tan-normal (ULN) taht kura preċedenti b'statin (ara sezzjoni 4.4)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Muskoli

Tossiċità fil-muskoli skeletali, inkluż każijiet rari ta' rabdomijolisi bi jew mingħajr insuffiċjenza renali, g'iet irrapportata bl-għoti ta' sustanzi li jibaxxu l-lipidi bħal fibrati u statins. Ir-riskju ta' mijopatija b'statins jew b'fibrati huwa magħruf li huwa relatat mad-doża ta' kull komponent u man-natura tal-fibrat.

Funzjoni mnaqqa ta' proteini tat-trasport

Funzjoni mnaqqa tal-proteini tat-trasport OATP epatici tista' żżid l-espożizzjoni sistemika ta' simvastatin u żżid ir-riskju ta' mijopatija u ta' rabdomijolisi. Funzjoni mnaqqa tista' sseħħ bħala konsegwenza tal-inibizzjoni minn mediċini li jinteraġixxu (eż. ciclosporin) jew f'pazjenti li huma trasportaturi tal-ġenotip SLCO1B1 c.521T>C.

Pazjenti li jgħorru l-kodifikazzjoni tal-allele tal-gene SLCO1B1 (c.521T>C) għal proteina OATP1B1 inqas attiva għandhom espożizzjoni sistemika miżjuda ta' simvastatin u riskju miżjud ta' mijopatija. Ir-riskju ta' mijopatija relatata ma' doża għolja (80 mg) ta' simvastatin huwa madwar 1% b'mod ġenerali, mingħajr ittestjar ġenetiku. Abbażi tar-riżultati tal-prova SEARCH, it-trasportaturi C allele omożigotiċi (imsejhin ukoll CC) ikkurati bi 80 mg għandhom 15% riskju ta' mijopatija fi żmien sena, filwaqt li r-riskju f'trasportaturi C allele eterożigotiċi (CT) huwa ta' 1.5%. Ir-riskju korrespondenti huwa ta' 0.3% f'pazjenti li għandhom l-aktar ġenotip komuni (TT) (Ara sezzjoni 5.2).

Mijopatija li tinnekrotizza medjata mis-sistema immunitarja (IMNM)

Kien hemm rapporti rari ta' mijopatija li tinnekrotizza medjata mis-sistema immunitarja (IMNM, *immune-mediated necrotizing myopathy*), mijopatija awtoimmuni, assoċjata mal-użu tal-istatins. L-IMNM hija kkaratterizzata minn: dgħjufija tal-muskoli prossimali u żieda fil-creatine kinase fis-serum, li jibqgħu preżenti minkejja li jitwaqqaf it-trattament bl-istatins; pożittività għall-antikorp kontra l-HMG CoA reductase; bijopsija tal-muskoli li turi mijopatija li tinnekrotizza; u tiġib bl-aġenti immunosoppressivi. Jista' jkun meħtieġ li jsiru testijiet newromuskolari u seroloġiċi addizzjonali. Jista' jkun meħtieġ trattament b'aġenti immunosoppressivi. Ikkunsidra sew ir-riskju ta' IMNM qabel tibda statin ieħor. Jekk tinbeda terapija bi statin ieħor, immonitorja l-pazjent għal sinjali u sintomi ta' IMNM.

Miżuri biex inaqqsu r-riskju ta' mijopatija kkawżata minn interazzjonijiet mal-prodott mediċinali

Ir-riskju ta' tossiċità fil-muskoli jista' jiżdied jekk Cholib jingħata ma' fibrat ieħor, statin, niacin, fusidic acid jew sustanzi speċifiċi oħra konkumittanti (għal interazzjonijiet speċifiċi ara sezzjoni 4.5). Tobba li jkunu qed jikkunsidraw terapija kkombinata b'Cholib u doži ta' niacin (nicotinic acid) li jimmodifikaw il-lipidi (≥ 1 g/kuljum) jew prodotti mediċinali li fihom niacin għandhom jiżnu bir-reqqa l-benefiċċji u r-riskji potenzjali u għandhom jimmonitorjaw il-pazjenti sewwa għal xi sinjali u sintomi ta' uġiġh, sensitività, jew dgħjufija fil-muskoli, b'mod partikolari matul l-ewwel xhur ta' terapija u meta d-doża ta' xi wiehed mill-prodott mediċinali tiżdied.

Ir-riskju ta' mijopatija u rabdomijolisi jiżdied b'mod sinifikanti bl-użu konkumittanti ta' simvastatin ma' inibituri qawwija ta' (CYP) 3A4 (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Simvastatin huwa substrat tat-trasportatur tal-effluss tal-Proteina ta' Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider (BCRP, *Breast Cancer Resistant Protein*). L-għoti fl-istess hin ta' prodotti li huma inibituri tal-BCRP (eż, elbasvir u grazoprevir) jista' jwassal għall-żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' simvastatin u riskju miżjud ta' mijopatija; għalhekk, għandu jiġi kkunsidrat agġustament fid-doża ta' simvastatin skont id-doża preskritta. L-għoti flimkien ta' elbasvir u grazoprevir ma' simvastatin ma' għie x studjat; madankollu, id-doża ta' simvastatin ma' tridx taqbeż 20 mg kuljum f'pazjenti li jkunu qed jirċievu medikazzjoni li tittiehed fl-istess ma' prodotti li fihom elbasvir jew grazoprevir (ara sezzjoni 4.5).

Ir-riskju ta' mijopatija jiżdied minn livelli għoljin ta' attività inibitorja ta' HMG CoA reductase fil-plażma (i.e. livelli għoljin ta' simvastatin u simvastatin acid fil-plażma), li jista' jkun dovut, parzjalment, minhabba mediċini li jinteraġixxu u b'hekk jinterferixxu mal-metaboliżmu ta' simvastatin u/jew mal-passaġġi tat-trasportatur (ara sezzjoni 4.5).

Cholib ma' għandux jingħata flimkien ma' fusidic acid. Kien hemm rapporti ta' rabdomijolizi (inkluż xi fatalitajiet) f'pazjenti li rċievw statins f'kombinazzjoni ma' fusidic acid (ara sezzjoni 4.5). F'pazjenti fejn l-użu ta' fusidic acid sistemiku huwa meqjus essenzjali, il-kura bi statins għandha titwaqqaf tul il-kura kollha bi fusidic acid. Il-pazjent għandu jingħata l-parir li jfittex parir mediku minnufih jekk jesperjenza xi sintomu ta' dgħjufija, uġiġh jew sensitività fil-muskoli.

Il-kura bi statins tista' terġa' tiġi introdotta sebat ijiem wara l-aħħar doża ta' fusidic acid. F'ċirkostanzi eċċezzjonali, fejn ikun meħtieġ fusidic acid sistemiku fit-tul, eż. għall-kura ta' infezzjonijiet severi, il-ħtieġa għal għoti fl-istess hin ta' Cholib u fusidic acid għandha tiġi kkunsidrata biss fuq il-baži ta' każ b'każ u taħt superviżjoni medika mill-qrib.

Kejl ta' Creatine kinase

Il-Creatine kinase ma għandhiex titkejjel wara eżerċizzju qawwi jew fil-preżenza ta' xi kawża alternattiva plawsibbli ta' żieda fil-Kreatina kinażi peress li dan jagħmel l-interpretazzjoni tal-figuri diffiċli. Jekk il-livelli tal-Creatine kinase jkunu sinifikantement għoljin fil-linja bażi ($> 5 \times \text{ULN}$), il-livelli għandhom jerġgħu jitkejlu wara 5 sa 7 ijiem biex ir-riżultati jiġu kkonfermati.

Qabel il-kura

Il-pazjenti kollha li jibdew it-terapija, jew li d-doża tagħhom ta' simvastatin tkun qiegħda tiżdied, għandhom jiġu avżati bir-riskju ta' mijopatija u għandhom jiġu avżati biex jirrapportaw minnufih kwalunkwe uġiġħ, sensittività jew dgħjufija inspjegabbli fil-muskoli.

Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela f'pazjenti b'fattori li jippreddisponuhom għal rabdomijolisi. Biex tiġi stabbilita figura ta' referenza fil-linja bażi, il-livell tal-Creatine kinase għandu jitkejjel qabel ma tinbeda l-kura fis-sitwazzjonijiet li ġejjin:

- Anzjani ≥ 65 sena
- Sess femminili
- Indeboliment renali
- Ipotirojdiżmu mhux ikkontrollat
- Ipoalbuminemija
- Passat mediku personali jew familjari ta' disturbi muskolari ereditarji
- Passat mediku preċedenti ta' tossiċità muskolari b'statin jew b'fibrat
- Abbuż tal-alkoħol

F'sitwazzjonijiet bħal dawn, ir-riskju tal-kura għandu jitqies fir-rigward tal-benefiċċju possibbli, u monitoraġġ kliniku huwa rakkomandat.

Sabiex tiġi stabbilita figura ta' referenza fil-linja bażi, għandhom jitkejlu l-livelli ta' creatine phosphokinase u huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku.

Jekk fil-passat pazjent ikun esperjenza disturb fil-muskoli b'fibrat jew bi statin, kura b'membri differenti tal-klassi tal-medicina għandha tinbeda biss b'kawtela. Jekk il-livelli tal-Creatine kinase jkunu ferm għoljin fil-linja bażi ($> 5 \times \text{ULN}$), il-kura m'għandhiex tinbeda.

Jekk ikun hemm suspett ta' mijopatija għal xi raġuni oħra, il-kura għandha titwaqqaf.

Terapija b'Cholib għandha titwaqqaf *temporanjament* f'it granet qabel kirurgija elettiva maġġuri u meta tinqala' xi kundizzjoni medika jew kirurgika maġġuri.

Disturbi epatiċi

Židiet fil-livelli tat-transaminase ġew irrapportati f'xi pazjenti li rċevew kura b'simvastatin jew b'fenofibrate. Fil-maġġoranza tal-każijiet dawn iż-żidiet kienu temporanji, minuri u asintomatiċi mingħajr il-htieġa tat-twaqqif tal-kura.

Il-livelli tat-transaminase għandhom jiġu mmonitorjati qabel ma tinbeda l-kura, kull 3 xhur matul l-ewwel 12-il xahar ta' kura u mbagħad perjodikament. Għandha tingħata attenzjoni lil pazjenti li jiżviluppaw żieda fil-livelli tat-transaminase u t-terapija għandha titwaqqaf jekk il-livelli ta' aspartate aminotransferase (AST), magħruf ukoll bhala serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) u ta' alanine aminotransferase (ALT) jew magħruf ukoll bhala serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) jiżdiedu aktar minn 3 darbiet l-ogħla livell tal-firxa normali.

Meta jkun hemm sintomi li jindikaw epatite (eż. suffeġra, ħakk) u d-dijanjozi tiġi kkonfermata minn testijiet fil-laboratorju, it-terapija b'Cholib għandha titwaqqaf.

Cholib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jikkunsmaw kwantitajiet sostanzjali ta' alkoħol.

Pankreatite

Il-pankreatite giet irrapportata f'pazjenti li kienu qed jieħdu fenofibrate (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8). Din l-okkorrenza tista' tirrapreżenta nuqqas ta' effikaċja f'pazjenti b'ipertrigliceridemija severa, zieda indotta fl-enzimi pankreatiċi jew fenomenu sekondarju medjat minn formazzjoni ta' ġebli jew ta' fluwidu fil-passaġġ biljari b'ostruzzjoni tal-kanal biljari komuni.

Funzjoni renali

Cholib huwa kontraindikant f'indeboliment renali minn moderat għal sever (ara sezzjoni 4.3).

Cholib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza renali hafifa b'rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari ta' 60 sa 89 mL/min/1.73 m² (ara sezzjoni 4.2).

Židiet riversibbli tal-kreatinina fis-serum ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu monoterapija b'fenofibrate jew mogħti flimkien ma' statins. Iż-żidiet tal-kreatinina fis-serum kienu ġeneralment stabbli maż-żmien bl-ebda evidenza li l-kreatinina fis-serum kompliet tiżdied b'terapija fit-tul u kellhom it-tendenza li jirritornaw għal-linja bażi wara li l-kura kienet twaqqfet.

Matul provi kliniċi, 10% tal-pazjenti kellhom zieda fil-kreatinina mil-linja bażi akbar minn 30 µmol/L bl-għoti ta' fenofibrate flimkien ma' simvastatin kontra 4.4% b'monoterapija b'statin. 0.3% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu l-għoti flimkien kellhom židiet klinikament rilevanti fil-kreatinina għal figuri ta' > 200 µmol/L.

Il-kura għandha tiġi interrotta meta l-livell tal-kreatinina jkun 50% oghla mil-limitu ta' fuq tan-normal. Huwa rakkomandat li l-kreatinina titkejjel matul l-ewwel 3 xhur wara li tinbeda l-kura u mbagħad perjodikament.

Mard interstizjali tal-pulmun

Każijiet ta' mard interstizjali tal-pulmun ġew irrapportati b'xi statins u b'fenofibrate, speċjalment b'terapija fit-tul (ara sezzjoni 4.8). Il-karatteristiċi li jippreżentaw jistgħu jinkludu dispneja, sogħla mhux produttiva u deterjorament fis-saħħa ġenerali (gheja, telf ta' piż u deni). Jekk jiġi ssuspettat li pazjent ikun żviluppa mard interstizjali tal-pulmun, it-terapija b'Cholib għandha titwaqqaf.

Dijabete mellitus

Xi evidenza tissuggerixxi li bhala klassi, l-istatins jżidu l-glukosju fid-demm u f'xi pazjenti, f'riskju għoli ta' dijabete futura, jistgħu jipproduċu livell ta' iperglicemija fejn kura formali tad-dijabete tkun xierqa. Dan ir-riskju, madankollu, huwa kkompensat mit-tnaqqis fir-riskju vaskulari b' statins u għalhekk ma għandux ikun raġuni biex il-kura b'statin titwaqqaf. Pazjenti f'riskju (glukosju waqt is-sawm ta' 5.6 sa 6.9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², trigliceridi elevati, pressjoni għolja) għandhom jiġu mmonitorjati kemm klinikament kif ukoll bioklinikament skont linji gwida nazzjonali.

Avvenimenti veno-tromboemboliċi

Fl-istudju FIELD, kienet irrapportata zieda statistikament sinifikanti fl-inċidenza ta' emboliżmu pulmonari (0.7% fil-grupp tal-plaċebo kontra 1.1% fil-grupp ta' fenofibrate; p=0.022) u zieda mhux statistikament sinifikanti fi trombożi profonda fil-vini (plaċebo 1.0% 48/4900 pazjent) kontra fenofibrate 1.4% (67/4895); p=0.074. Iż-żieda fir-riskju ta' avvenimenti *trombotiċi fil-vini* tista' tkun relatata maż-żieda fil-livell ta' homocysteine, fattur tar-riskju għal trombożi u fatturi oħra mhux identifikati. Is-sinifikat kliniku ta' dan mhux ċar. Għalhekk, għandha tiġi eżerċitata l-kawtela f'pazjenti b'passat mediku ta' emboliżmu pulmonari.

Myasthenia gravis

Fi f'it każijiet, statins ġew irrappurtati li jinduċu de novo jew jaggravaw myasthenia gravis pre-eżistenti jew myasthenia okulari (ara sezzjoni 4.8). Cholib għandu jitwaqqaf f'każ ta' aggravar tas-sintomi. Ġew irrapportati rikorrenzi meta l-istess statin jew statin differenti reġa kien amministrat.

Eċċipjenti

Minhabba li dan il-prodott mediċinali fih il-lactose, pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, defiċjenza ta' Lapp lactase jew malassorbiment ta' glucose-galactose ma għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Minhabba li dan il-prodott mediċinali fih is-sucrose, pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fructose, malassorbiment ta' glukosju-galattosju jew insuffiċjenza ta' sucrase-isomaltase ma għandhomx jiehdu din il-mediċina.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Dan il-prodott mediċinali fih sunset yellow FCF (E110) li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni b'Cholib.

Interazzjonijiet rilevanti għal monoterapija

Inibituri ta' CYP 3A4

Simvastatin huwa substrat taċ-ċitokromju P450 3A4.

Mekkaniżmi multipli jistgħu jikkontribwixxu għal interazzjonijiet potenzjali ma' inibituri ta' HMG Co-A reductase. Mediċini jew prodotti li ġejjin mill-hxejjex li jinibixxu ċerti enzimi (eż. CYP3A4) u/jew il-passaġġi tat-trasportaturi (eż. OATP1B), jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' simvastatin u ta' simvastatin acid fil-plażma, u jwasslu għal żieda akbar fir-riskju ta' mijopatija/rabdomijolisi.

Inibituri qawwija taċ-ċitokromju P450 3A4 jżidu r-riskju ta' mijopatija u rabdomijolisi billi jżidu l-konċentrazzjoni tal-attività inibitorja ta' HMG-CoA reductase fil-plasma matul terapija b'simvastatin. Inibituri bħal dawn jinkludu itraconazole, ketoconazole, posaconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, inibituri tal-protease tal-HIV (eż. nelfinavir), cobicistat u nefazodone.

Il-kombinazzjoni ma' itraconazole, ketoconazole, posaconazole, inibituri tal-protease tal-HIV (eż. nelfinavir), cobicistat, erythromycin, clarithromycin, telithromycin u nefazodone hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). Jekk kura b'itraconazole, ketoconazole, posaconazole, erythromycin, clarithromycin jew telithromycin ma tistax tiġi evitata, it-terapija b'Cholib għandha tiġi sospiża matul il-kors tal-kura. Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta Cholib jiġi kkombinat ma' inibituri inqas qawwija ta' CYP 3A4: fluconazole, verapamil, jew diltiazem (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Ikkonsulta l-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni tal-mediċini kollha li jintużaw fl-istess hin biex tikseb aktar taġġir dwar l-interazzjonijiet potenzjali ta' simvastatin u/jew il-potenzjal għal alterazzjonijiet fl-enzimi jew fit-trasportaturi, u possibilment, aġġustamenti fid-doża u fil-korsijiet tad-doża.

Danazol

Ir-riskju ta' mijopatija u rabdomijolisi jiżdied bl-għoti konkometanti ta' danazol ma' simvastatin. Id-doża ta' simvastatin ma għandhiex taqbeż l-10 mg kuljum f'pazjenti li jkun qad jiehdu danazol. Għalhekk, l-għoti ta' Cholib flimkien ma' danazol huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Ciclosporin

Ir-riskju ta' mijopatija/rabdomijolisi jiżdied bl-għoti konkometanti ta' ciclosporin ma' simvastatin. Għalkemm il-mekkaniżmu mhux kompletament mifhum, intwera li ciclosporin iżid l-espożizzjoni (AUC) għal simvastatin acid fil-plasma, x'aktarx, parzjalment minhabba l-inibizzjoni ta' CYP 3A4 u t-trasportatur ta' OATP-1B1. Minhabba li d-doża ta' simvastatin ma għandhiex taqbeż l-10 mg kuljum f'pazjenti li qed jiehdu ciclosporin, l-għoti ta' Cholib flimkien ma' ciclosporin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Amiodarone, amlodipine, diltiazem u verapamil

Ir-riskju ta' mijopatija u rabdomijolisi jiżdzied bl-użu konkromittanti ta' amiodarone, amlodipine, diltiazem jew verapamil ma' simvastatin 40 mg kuljum.

Fi prova klinika, kienet irrapporta mijopatija f'6% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu simvastatin 80 mg u amiodarone, kontra 0.4% f'pazjenti fuq simvastatin 80 mg biss.

L-għoti konkromittanti ta' amlodipine u simvastatin ikkawża żieda ta' 1.6 darbiet fl-espożizzjoni għal simvastatin acid.

L-għoti konkromittanti ta' diltiazem u simvastatin ikkawża żieda ta' 2.7 darbiet fl-espożizzjoni għal simvastatin acid, x'aktarx minhabba l-inibizzjoni ta' CYP 3A4.

L-għoti konkromittanti ta' verapamil u simvastatin irriżulta f'żieda ta' 2.3 darbiet fl-espożizzjoni għal simvastatin acid fil-plasma, x'aktarx parzjalment minhabba l-inibizzjoni ta' CYP 3A4.

Għalhekk, id-doża ta' Cholib m'għandhiex taqbeż il-145 mg/20 mg kuljum f'pazjenti li qed jieħdu amiodarone, amlodipine, diltiazem jew verapamil.

Inibituri tal-Proteina ta' Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider (BCRP)

L-għoti fl-istess hin ta' prodotti mediċinali li huma inibituri tal-BCRP, inkluż prodotti li fihom elbasvir jew grazoprevir, jista' jwassal għall-żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' simvastatin u riskju miżjud ta' mijopatija (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Statins u fibrati oħra

Gemfibrozil iżid l-AUC ta' simvastatin acid b'1.9 darbiet, possibbilment minhabba l-inibizzjoni tal-passaġġ ta' glukuronidazzjoni. Ir-riskju ta' mijopatija u rabdomijolisi jiżdzied b'mod sinifikanti bl-użu konkromittanti ta' gemfibrozil ma' simvastatin. Ir-riskju ta' rabdomijolisi jiżdzied ukoll f'pazjenti li jkunu qed jirċievu fibrati jew statins oħra b'mod konkromittanti. Għalhekk, l-għoti flimkien ta' Cholib ma' gemfibrozil, fibrati oħra, jew statins huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Niacin (nicotinic acid)

Każijiet ta' mijopatija/rabdomijolisi kienu assoċjati mal-għoti konkromittanti ta' statins u niacin (nicotinic acid) f'doži li jimmodifikaw il-lipidi (≥ 1 g/kuljum), bl-għarfien li niacin u statins jistgħu jikkawżaw mijopatija meta jingħataw wehidhom.

Tobba li jkunu qed jikkunsidraw terapija kkombinata b'Cholib u doži ta' niacin (nicotinic acid) jew prodotti mediċinali li fihom niacin li jimmodifikaw il-lipidi (≥ 1 g/kuljum) għandhom jiżnu bir-reqqa l-benefiċċji u r-riskji potenzjali u għandhom jimmonitorjaw il-pazjenti bir-reqqa għal xi sinjali u sintomi ta' uġiġħ, sensitività jew dgħjufija fil-muskoli, b'mod partikulari matul l-ewwel xhur ta' terapija u meta d-doża ta' xi wiehed mill-prodotti mediċinali tiżdzied.

Fusidic acid

Ir-riskju ta' mijopatija inkluż rabdomijolisi jista' jiżdzied bl-għoti fl-istess hin ta' fusidic acid sistemiku ma' statins. L-għoti fl-istess hin ta' din il-kombinazzjoni jista' jikkawża żieda fil-konċentrazzjonijiet taż-żewġ sustanzi fil-plasma. Il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni (kemm jekk tkun farmakodinamika kif ukoll jekk tkun farmakokinetika, jew it-tnejn li huma) għadu mhux magħruf. Kien hemm rapporti ta' rabdomijolisi (inkluż xi fatalitajiet) f'pazjenti li rċievu din il-kombinazzjoni.

Jekk il-kura b'fusidic acid tkun neċessarja, il-kura b'Cholib għandha titwaqqaf tul il-kura kollha b'fusidic acid. (Ara wkoll is-sezzjoni 4.4).

Meraq tal-grejpfrut

Il-meraq tal-grejpfrut jinibixxi s-CYP 3A4. It-teħid konkromittanti ta' kwantitajiet kbar (aktar minn litru 1 kuljum) ta' meraq tal-grejpfrut u simvastatin irriżulta f'żieda fl-espożizzjoni għal simvastatin acid fil-plasma ta' 7 darbiet. It-teħid ta' 240 mL ta' meraq tal-grejpfrut filgħodu u simvastatin

fil-ghaxija irrizulta wkoll f'zieda fl-espozizzjoni ta' simvastatin acid fil-plasma ta' 1.9 darbiet. Għalhekk, it-tehid tal-meraġ tal-grejpfrut matul kura b'Cholib għandu jiġi evitat.

Colchicine

Kien hemm rapporti ta' mijopatija u rabdomijolisi bl-ġhoti konkromittanti ta' colchicine u simvastatin f'pazjenti b'insuffiċjenza renali. Għalhekk, huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ kliniku mill-qrib ta' dawn il-pazjenti li qed jieħdu colchicine u Cholib.

Antagonisti tal-vitamina K

Fenofibrate u simvastatin jzidu l-effetti ta' antagonisti tal-vitamina K u jistgħu jzidu r-riskju ta' fsada. Huwa rakkomandat li d-doża ta' dawg l-antikoagulanti orali titnaqqas b'madwar terz fil-bidu tal-kura u mbagħad jekk ikun hemm il-htieġa tiġi aġġustata b'mod gradwali skont monitoraġġ tal-INR (Proporzjon Normalizzat Internazzjonali). L-INR għandu jiġi stabbilit qabel ma jinbeda Cholib u b'mod frekwenti biżżejjed matul il-bidu tat-terapija biex jiġi żgurat li ma jkunx hemm tibdil sinifikanti fl-INR. Ladarba jiġi dokumentat INR stabbli, jista' jiġi mmonitorjat fl-intervalli normalment rakkomandati għal pazjenti fuq dawg l-antikoagulanti orali. Jekk id-doża ta' Cholib tinbidel jew titwaqqaf, l-istess proċeduri għandhom jiġu ripetuti. Terapija b'Cholib ma gietx assoċjata ma' fsada f'pazjenti li ma kinux qed jieħdu antikoagulanti.

Glitazones

Xi każijiet ta' tnaqqis paradossali riversibbli tal-HDL-C ġew irrapportati matul l-ġhoti konkromittanti ta' fenofibrate u glitazones. Għalhekk huwa rakkomandat li l-HDL-C jiġi mmonitorjat jekk Cholib jinġhata flimkien ma' glitazone u jekk l-HDL-C jkun baxx wisq waħda mit-terapija għandha titwaqqaf.

Rifampicin

Minhabba li rifampicin huwa induttur qawwi ta' CYP 3A4 li jinterferixxi mal-metabolizmu ta' simvastatin, pazjenti li qegħdin jieħdu terapija fit-tul ta' rifampicin (eż. kura għat-tuberkolozi) jistgħu jesperjenzaw telf fl-effikaċja ta' simvastatin. F'voluntiera normali, l-espozizzjoni ta' simvastatin acid fil-plasma naqset bi 93% bl-ġhoti konkromittanti ta' rifampicin.

Effetti fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra

Fenofibrate u simvastatin mhumiex inibituri jew induttori ta' CYP 3A4. Għalhekk, Cholib mhumiex mistenni li jaffettwa l-koncentrazzjonijiet ta' sustanzi metabolizzati permezz ta' CYP 3A4 fil-plasma.

Fenofibrate u simvastatin mhumiex inibituri ta' CYP 2D6, CYP 2E1, jew CYP 1A2. Fenofibrate huwa inibitur minn haġif sa moderat ta' CYP 2C9 u inibitur dgħajef ta' CYP 2C19 u CYP 2A6.

Pazjenti li jkunu qed jirċievu l-ġhoti ta' Cholib flimkien ma' mediċini metabolizzati permezz ta' CYP 2C19, CYP 2A6, jew speċjalment CYP 2C9 b'indici terapewtiku dejjaq għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa u, jekk ikun hemm il-htieġa, l-aġġustament tad-doża ta' dawn il-mediċini hija rakkomandata.

Interazzjoni bejn simvastatin u fenofibrate

L-effetti ta' għoti ripetut ta' fenofibrate fuq il-farmakokinetiċi ta' doża waħda jew ta' aktar minn doża waħda ta' simvastatin ġew investigati f'zewġ studji żgħar (n=12) segwiti minn wiehed ikbar (n= 85) f'suġġetti b'saħħithom.

Fi studju wiehed, l-AUC tas-simvastatin acid (SVA), metabolit attiv maġġuri ta' simvastatin, tnaqqset bi 42% (90% CI 24%-56%) meta doża waħda ta' simvastatin 40 mg inġhatat ma' għotja ripetuta ta' fenofibrate 160 mg. Fl-istudju l-ieħor [Bergman et al, 2004] l-ġhoti ripetut ta' simvastatin 80 mg u flimkien ma' fenofibrate 160 mg wassal għal tnaqqis fl-AUC tal-SVA ta' 36% (90% CI 30%-42%). Fl-istudju l-kbir, ġie osservat tnaqqis ta' 21% (90% CI 14%-27%) fl-AUC ta' SVA wara ko-amministrazzjoni ripetuta ta' simvastatin 40 mg u fenofibrate 145 mg filghaxija. Dan ma kienx ferm differenti mit-tnaqqis ta' 29% (90% CI 22%-35%) fl-AUC ta' SVA osservat meta l-ġhoti flimkien kien 12-il siegħa bogħod minn xulxin: simvastatin 40 mg filghaxija u fenofibrate 145 mg filgħodu.

Il-fatt jekk fenofibrate kellux effett fuq metaboliti attivi oħrajn ta' simvastatin ma ġiex investigat.

Il-mekkanizmu eżatt ta' interazzjoni mhux magħruf. Fid-dejta klinika disponibbli, l-effett fuq it-tnaqqis tal-LDL-C ma tqiesx li huwa ferm differenti mill-monoterapija b'simvastatin meta LDL-C ikun kkontrollat fil-ħin tal-bidu tal-kura.

L-ghoti ripetut ta' simvastatin 40 jew 80 mg, l-oghla doża registrata, ma affettwax il-livelli ta' fenofibric acid fil-plasma fi stat fiss.

Ir-rakkomandazzjonijiet tal-preskrizzjoni għal sustanzi li jinteraġixxu huma mqassra fit-tabella hawn taħt (ara wkoll sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

Sustanzi li jinteraġixxu	Rakkomandazzjonijiet tal-preskrizzjoni
Inibituri qawwija ta' CYP 3A4. Itraconazole Ketoconazole Fluconazole Posaconazole Erythromycin Clarithromycin Telithromycin Inibituri tal-protease tal-HIV (eż. nelfinavir) Nefazodone Cobicistat	Kontraindikati ma' Cholib
Danazol Ciclosporin	Kontraindikati ma' Cholib
Gemfibrozil, statins u fibrati oħra	Kontraindikati ma' Cholib
Amiodarone Verapamil Diltiazem Amlodipine	Tiħux aktar minn pillola waħda ta' Cholib 145 mg/20 mg kuljum, sakemm il-benefiċċju kliniku ma jegħlibx ir-riskju
Elbasvir Grazoprevir	Tiħux aktar minn pillola waħda ta' Cholib 145 mg/20 mg kuljum
Glecaprevir Pibrentasvir	Kontraindikati ma' Cholib
Niacin (nicotinic acid) \geq 1 g/kuljum	Evita t-tehid ma' Cholib sakemm il-benefiċċju kliniku ma jegħlibx ir-riskju. Immonitorja l-pazjenti għal xi sinjali u sintomi ta' uġiġħ, sensittività jew dgħjufija fil-muskoli
Fusidic acid	Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Is-sospensjoni temporanja tal-kura b'Cholib tista' tiġi kkunsidrata
Meraq tal-grejpfrut	Evita waqt it-tehid ta' Cholib
Antagonisti tal-vitamina K	Aġġusta d-doża ta' dawn l-antikoagulanti orali skont il-monitoraġġ tal-INR
Glitazones	Immonitorja l-HDL-C u waqqaf xi waħda mit-terapiji (glitazone jew Cholib) jekk l-HDL-C ikun baxx wisq

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

Cholib

Peress li simvastatin huwa kontraindikat matul it-tqala (ara hawn taħt), Cholib huwa kontraindikat matul it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Fenofibrate

Ma hemmx biżżejjed tagħrif dwar l-użu ta' fenofibrate f'nisa tqal. Studji fuq l-annimali wrew effetti embrijotossici f'dożi fil-firxa ta' tossiċità materna (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhuwiex magħruf. Għalhekk, fenofibrate għandu jintuża biss waqt it-tqala wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju.

Simvastatin

Simvastatin huwa kontraindikata matul it-tqala. Is-sigurtà f'nisa tqal ma gietx stabbilita. Kura materna b'simvastatin tista' tnaqqas il-livelli ta' mevalonate fil-fetu li huwa prekursor tal-bijosintesi tal-kolesterol. Għal dawn ir-raġunijiet, simvastatin ma għandux jintuża f'nisa li huma tqal, qegħdin jippruvaw jinqabdu tqal jew jissuspettaw li huma tqal. Kura b'simvastatin għandha tiġi sospiza għat-tul tat-tqala jew sakemm jiġi determinat li l-mara mhijiex tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk fenofibrate, simvastatin u/jew il-metaboliti tagħhom jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Għalhekk, Cholib hu kontraindikata waqt treddigh (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

Effetti riversibbli fuq il-fertilità ġew osservati fl-annimali (ara sezzjoni 5.3). Ma hemmx tagħrif kliniku dwar il-fertilità mill-użu ta' Cholib

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Fenofibrate m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'simvastatin, sturdament ġie rrapportat b'mod rari. Din ir-reazzjoni avversa għandha tiġi kkunsidrata meta ssuq jew thaddem magni taht terapija b'Cholib.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs) li ġew irrapportati b'mod komuni matul terapija b'Cholib huma żieda fil-kreatinina fid-demem, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, żieda fl-għadd tal-plejtlits, gastroenterite u żieda fl-alanine- aminotransferase.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Matul erba' provi klinici double blind li damu għaddejjin 24 ġimgħa 1,237 pazjent irċievew kura bl-għoti flimkien ta' fenofibrate u simvastatin. F'analizi migbura ta' dawn l-erba' provi, ir-rata ta' twaqqif minhabba reazzjonijiet avversi tal-kura kienet ta' 5.0% (51 individwu minn 1012) wara 12-il ġimgħa ta' kura b'fenofibrate u simvastatin 145 mg/20 mg kuljum u ta' 1.8% (4 individwi minn 225) wara 12-il ġimgħa ta' kura b'fenofibrate u simvastatin 145 mg/40 mg kuljum.

Ir-reazzjonijiet avversi li sehew minhabba l-kura rrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu l-għoti flimkien ta' fenofibrate u simvastatin huma elenkati skont il-klassifika tas-sistema tal-organi u l-frekwenza.

Ir-reazzjonijiet avversi ta' Cholib huma konformi ma' dak li huwa magħruf miż-żewġ sustanzi attivi tiegħu: fenofibrate u simvastatin

Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi huma elenkati skont dawn li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma jistax jiġi stmat mid-dejta disponibbli).

Reazzjonijiet avversi osservati bl-għoti flimkien ta' fenofibrate u simvastatin (Cholib)

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet avversi	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq, Gastroenterite	komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Żieda fl-ghadd tal-plejtlits	komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fl-alanine- aminotransferase	komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Dermatite u ekżema	mhux komuni
Investigazzjonijiet	Żieda fil-kreatinina fid-demem (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4)	komuni ħafna

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Żieda fil-kreatinina fid-demem: 10% tal-pazjenti kellhom żieda fil-kreatinina mil-linja bażi akbar minn 30 µmol/L bl-ghoti flimkien ta' fenofibrate u simvastatin kontra 4.4% b'monoterapija b'statin. 0.3% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu l-ghoti flimkien kellhom żidiet klinikament rilevanti fil-kreatinina għal valuri ≥ 200 µmol/l.

Informazzjoni addizzjonali dwar is-sustanzi attivi individwali fil-kombinazzjoni tad-doża fissa

Reazzjonijiet avversi addizzjonali assoċjati mal-użu ta' prodotti mediċinali li fihom simvastatin jew fenofibrate osservati fi provi kliniċi u fl-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq li potenzjalment jistgħu jseħhu b'Cholib huma elenkati hawn taht. Il-kategoriji tal-frekwenzi huma bbażati fuq tagħrif disponibbli mis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' simvastatin u fenofibrate disponibbli fl-UE.

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet avversi (fenofibrate)	Reazzjonijiet avversi (simvastatin)	Frekwenza
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Tnaqqis fl-emoglobina Tnaqqis fl-ghadd taċ-ċelloli tad-demem bojod		rari
		Anemija	rari
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva		rari
		Anafilassi	rari ħafna
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Dijabete mellitus****	mhux magħrufa
Disturbi psikjatriċi		Insomnija	rari ħafna
		Disturbi fl-irqad, inkluż ħolm ikrah, dipressjoni	mhux magħrufa
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta'ras		mhux komuni
		Parestesija, sturdament, newropatija periferali	rari
		Indeboliment fil-memorja/Telf tal-memorja	rari
		Myasthenia gravis	mhux magħrufa
Disturbi fl-ghajnejn		Vista mċajpra, indeboliment tal-vista	rari
		Myasthenia okulari	mhux magħrufa
Disturbi vaskulari	Tromboemboliżmu (emboliżmu pulmonari, trombożi profonda fil-vini)*		mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Mard interstizjali tal-pulmun	mhux magħrufa

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet avversi (fenofibrate)	Reazzjonijiet avversi (simvastatin)	Frekwenza
Disturbi gastro-intestinali	Sinjali u sintomi gastro-intestinali (uġiġh addominali, dardir, rimettar, dijarea, gass)		komuni
	Pankreatite*		mhux komuni
		Stitikezza, dispepsja	rari
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Žieda fit-transaminase		komuni
	Kolelitijasi		mhux komuni
	Komplikazzjonijiet ta' kolelitijasi (eż. koleċistite, kolanġite, kolika biljari eċċ)		mhux magħrufa
		Žieda fil-gamma-glutamyltransferase	rari
		Epatite/suffeġra Insuffiċjenza epatika	rari ħafna
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Reazzjonijiet severi tal-ġilda (eż. eritema multiformi, sindromu ta' Stevens-Johnson, nekrolizi epidermali tossika, eċċ.)		mhux magħruf
	Sensittività eċċessiva fil-ġilda (eż. Raxx, ħakk, urtikarja)		mhux komuni
	Alopeċja		rari
	Reazzjonijiet ta' fotosensittività		rari
		Sindromu ta' sensittività eċċessiva ***	rari
		Eruzzjoni tal-likenojdi minħabba l-medicina	rari ħafna
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Disturbi fil-muskoli (eż. uġiġh fil-muskoli, mijosite, spażmi u dgħjufija muskolari)		mhux komuni
	Rabdomijolisi bi jew mingħajr insuffiċjenza renali (ara sezzjoni 4.4),		rari
		Mijopatija** Mijopatija li tinnekrotizza medjata mis-sistema immunitarja (ara sezzjoni 4.4) Tendinopatija	rari mhux magħrufa
		Tiċrit tal-muskoli	rari ħafna
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Disfunzjoni sesswali		mhux komuni
		Disfunzjoni erettili	mhux magħrufa
		Ġinekomastja	rari ħafna
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Astenja.	rari
Investigazzjonijiet	Žieda fil-livell ta' homocysteine fid-demem (ara sezzjoni 4.4)*****		komuni ħafna
	Žieda fl-urea fid-demem		rari

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet avversi (fenofibrate)	Reazzjonijiet avversi (simvastatin)	Frekwenza
		Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demmm;	rari
		Żieda fil-livell ta' creatine phosphokinase fid-demmm	rari
		Żieda fil-glycosylated haemoglobin	mhux maghrufa
		Żieda fil-glukosju fid-demmm	mhux maghrufa

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Pankreatite

* Fl-istudju FIELD, prova randomised kkontrollata bi placebo li saret fuq 9795 pazjent bid-dijabete mellitus tat-tip 2, kienet osservata żieda statistikament sinifikanti f'kazijiet ta' pankreatite f'pazjenti li kienu qed jirċievu fenofibrate kontra pazjenti li kienu qed jirċievu placebo (0.8% kontra 0.5%; p=0.031).

Tromboemboliżmu

* Fl-istudju FIELD, kienet irrapportata żieda statistikament sinifikanti fl-inċidenza ta' emboliżmu pulmonari (0.7% [32/4900 pazjent] fil-grupp tal-placebo kontra 1.1% [53/4895 pazjent] fil-grupp ta' fenofibrate; p=0.022) u żieda mhux statistikament sinifikanti f'trombozi profonda fil-vini (placebo: 1.0% [48/4900 pazjent] kontra fenofibrate 1.4% [67/4895 pazjent]; p=0.074).

Mijopatija

** Fi prova klinika, mijopatija seħhet b'mod komuni f'pazjenti li rċewew kura b'simvastatin 80 mg/kuljum meta mqabbla ma' pazjenti li rċewew kura b'20 mg/kuljum (1.0% kontra 0.02%, rispettivament).

Sindromu ta' sensittività eċċessiva

*** Is-sindromu apparenti ta' sensittività eċċessiva ġie rrapportat b'mod rari li kien jinkludi xi whud mill-karatteristiċi li ġejjin: angjoedema, sindromu bħal-lupus, polymyalgia reumatika, dermatomyositis, vaskulite, tromboċitopenja, eosinofilja, żieda fir-rata ta' sedimentazzjoni tal-eritrociti (ESR), artrite u artralġja, urtikarja, fotosensittività, deni, fwawar, dispneja u telqa.

Dijabete mellitus

**** Dijabete mellitus: Pazjenti li qegħdin f'riskju (glukosju waqt is-sawm ta' 5.6 sa 6.9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², trigliċeridi elevati, pressjoni għolja) għandhom jiġu mmonitorjati kemm klinikament kif ukoll biokimikament skont linji gwida nazzjonali.

Żieda fil-livell ta' homocysteine fid-demmm

***** Fl-istudju FIELD iż-żieda medja fil-livell ta' homocysteine fid-demmm f'pazjenti li kienu qed jirċievu kura b'fenofibrate kienet ta' 6.5 µmol/L, u kienet riversibbli meta l-kura b'fenofibrate twaqqfet.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' **Appendiċi V**.

4.9 Doża eċċessiva

Cholib

Ma hemm l-ebda antidotu speċifiku magħruf. Jekk ikun hemm suspett ta' doża eċċessiva, kura sintomatika u miżuri adegwati ta' appoġġ għandhom jiġu pprovduti kif meħtieġ.

Fenofibrate

Ġew riċevuti biss każijiet aneddotali ta' doża eċċessiva b'fenofibrate. Fil-maġġoranza tal-każijiet l-ebda sintomu ta' doża eċċessiva ma gie rrapportat. Fenofibrate ma jistax jiġi eliminat permezz tal-emodijalisi.

Simvastatin

Ġew irrapportati ftit każijiet ta' doża eċċessiva b'simvastatin; id-doża massima li ttiehdet kienet ta' 3.6 g. Il-pazjenti kollha rkupraw mingħajr konsegwenzi. Ma hemm l-ebda kura speċifika fil-każ ta' doża eċċessiva. F'dan il-każ, għandhom jiġu adottati miżuri sintomatiċi u ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jimmodifikaw il-lipidi, Inibituri ta' HMG-CoA reductase f'kombinazzjoni ma' sustanzi oħra li jimmodifikaw il-lipidi, Kodiċi ATC: C10BA04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Fenofibrate

Fenofibrate huwa derivat ta' fibric acid li l-effetti tiegħu ta' modifikazzjoni tal-lipidi rrapportati fil-bnedmin huma medjati permezz tal-attivazzjoni ta' Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alpha (PPAR α).

Permezz tal-attivazzjoni ta' PPAR α , fenofibrate jattiva l-produzzjoni ta' lipoprotein lipase u jnaqqas il-produzzjoni tal-apoproteina CIII. L-attivazzjoni tal-PPAR α tinduċi wkoll żieda fis-sintesi tal-apoproteini AI u AII.

Simvastatin

Simvastatin, li huwa lactone inattiv, jiġi idrolizzat fil-fwied fil-forma attiva korrispondenti ta' beta-hydroxyacid li għandha attività qawwija fl-inibizzjoni ta' HMG-CoA reductase (3 hydroxy - 3 methylglutaryl CoA reductase). Din l-enzima tikkatalizza l-konverżjoni ta' HMG-CoA f' mevalonate, pass bikri u li jillimita r-rata tal-*bijosintesi tal-kolesterol*.

Cholib:

Cholib fil-fenofibrate u simvastatin, li għandhom modi differenti ta' azzjoni kif deskritt hawn fuq.

Effetti farmakodinamiċi

Fenofibrate

Studji b'fenofibrate fuq frazzjonijiet ta' lipoproteina juru tnaqqis fil-livelli ta' kolesterol-LDL u VLDL (VLDL-C). Livelli ta' HDL-C jiżdiedu b'mod frekwenti. It-trigliceridi tal-LDL u VLDL huma mnaqqas. L-effett ġenerali huwa tnaqqis fil-proporzjon ta' lipoproteini ta' densità baxxa u baxxa ħafna għal lipoproteini ta' densità għolja.

Fenofibrate għandu wkoll effett urikosuriku li jwassal għal tnaqqis fil-livelli ta' uric acid ta' madwar 25%.

Simvastatin

Intwera li simvastatin inaqqas kemm konċentrazzjonijiet normali u elevati tal-LDL-C. LDL jiġi fformat minn proteina b' densità baxxa ħafna (VLDL) u jiġi kkatabolizzat prinċipalment mir-riċettur b'affinità għolja għal-LDL. Il-mekkaniżmu tal-effett ta' simvastatin li jbaxxi l-LDL jista' jinvolve kemm it-tnaqqis tal-konċentrazzjoni ta' VLDL-C u l-induzzjoni tar-riċettur LDL, li jwassal għal

tnaqqis fil-produzzjoni u zieda fil-katabolizmu tal-LDL-C. L-Apolipoproteina B tonqos ukoll b'mod sostanzjali matul kura b'simvastatin. Barra minn hekk, simvastatin iżid b'mod moderat l-HDL-C u jnaqqas it-TG fil-plasma. B'riżultat ta' dan it-tibdil, il-proporzjonijiet tat-TC għal HDL-C u tal-LDL-C għal HDL-C jitnaqqsu.

Cholib

L-effetti rispettivi ta' simvastatin u fenofibrate huma kumplimentari.

Effikaċja klinika u sigurtà

Cholib

Fil-programm kliniku saru erba' studji pivotali. B'kollox, 7,583 individwu b'dislipidemija mħallta dahlu f'perjodu *run-in* ta' 6 ġimgħat bi statin. Minn dawn, 2,474 individwu magħżula kif ġie ġie, tpoġġew fuq kura ta' 24 ġimgħa, 1,237 individwu rċewew l-ghoti flimkien ta' fenofibrate u simvastatin u 1,230 individwu rċewew monoterapija bi statin ilkoll mogħtija filghaxija.

It-tip ta' statin u d-doża użata:

Studju	Run-in ta' 6 ġimgħat ta' Statin	Ġimgħa 0 sa Ġimgħa 12		Ġimgħa 12 sa Ġimgħa 24	
		Monoterapija bi statin	Fenofibrate/Simvastatin f'kombinazzjoni	Monoterapija bi statin	Fenofibrate/Simvastatin f'kombinazzjoni
0501	simvastatin 20 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 20 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg
0502	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg
0503	atorvastatin 10 mg	atorvastatin 10 mg	simvastatin 20 mg	atorvastatin 20 mg	simvastatin 40 mg
0504	pravastatin 40 mg	pravastatin 40 mg	simvastatin 20 mg	pravastatin 40 mg	simvastatin 40 mg

Cholib 145/40

Studju 0502 evalwa doża kostanti tal-kombinazzjoni fenofibrate-simvastatin u komparatur ta' statins tul il-perjodu double-blind kollu ta' 24 ġimgħa. Il-kriterju tal-effikaċja primarja kien is-superjorità tal-kombinazzjoni fenofibrate 145 u simvastatin 40 mg meta mqabbel ma' simvastatin 40 mg fuq TG u tnaqqis tal-LDL-C u zieda tal-HDL-C wara 12-il ġimgħa.

Wara 12-il ġimgħa u 24 ġimgħa, il-kombinazzjoni ta' fenofibrate 145 u simvastatin 40 mg (F145/S40) uriet superjorità fuq simvastatin 40 mg (S40) għal tnaqqis tat-TG u zieda tal-HDL-C.

Il-kombinazzjoni F145/S40 uriet superjorità fuq S40 għal tnaqqis ta' LDL-C biss f'24 ġimgħa minn tnaqqis ta' 1.2% addizzjonali mhux sinifikanti ta' LDL-C wara 12-il ġimgħa għal tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 7.2% wara 24 ġimgħa.

Tibdil Perċentwal fit-TG, LDL-C u HDL-C mil-Linja Bażi għal 12 u 24 Ġimgħa Kampjun ta' Suġġett ta' Analizi Shiha				
Parametru tal-lipidi (mmol/L)	Feno 145+Simva 40 (N=221)	Simva 40 (N=219)	Tqabbil tal-Kuri *	Valur-p
Wara 12-il ġimgħa	% Tibdil Medju (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
Wara 24 ġimgħa	% Tibdil Medju (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

*Tqabbil tal-Kuri jikkonsisti mid-differenzi bejn il-Medji ta' LS għal Feno 145 + Simva 40 u Simva 40, kif ukoll 95% CI korrespondenti.

Ir-riżultati fuq il-parametri bioloġiċi ta' interess wara 24 ġimgħa huma pprezentati fit-tabella hawn taht.

F145/S40 wera superjorità statistikament sinifikanti fuq il-parametri kollha għajr fuq żieda ta' ApoA1.

ANCOVA (analizi ta' kovarjanza) tat-Tibdil Perċentwali fit-TC, mhux HDL-C, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI u fibrinogen mil-Linja bażi għal 24 Ġimgħa - Kampjun ta' Suġġett ta' Analizi Shiha					
Parametru	Grupp ta' Kura	N	Medja (SD)	Tqabbil tal-Kuri*	Valur-P
TC (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40	213	-4.95 (18.59)	-6.76 (-10.31; -3.20)	<0.001
	Simva 40	203	1.69 (20.45)		
Mhux-HDL-C (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40	213	-7.62 (23.94)	-10.33 (-14.94; -5.72)	<0.001
	Simva 40	203	2.52 (26.42)		
Apo AI (g/l)	Feno 145 + Simva 40	204	5.79 (15.96)	2.34 (-0.32; 4.99)	0.084
	Simva 40	194	4.02 (13.37)		
Apo B (g/l)	Feno 145 + Simva 40	204	-2.95 (21.88)	-9.26 (-13.70; -4.82)	<0.001
	Simva 40	194	6.04 (26.29)		
Apo B/Apo AI	Feno 145 + Simva 40	204	-4.93 (41.66)	-8.29 (-15.18; -1.39)	0.019
	Simva 40	194	3.08 (26.85)		
Fibrinogen* (g/l)	Feno 145 + Simva 40	202	-29 (0.04)	-0.30 (-0.41; -0.19)	<0.001
	Simva 40	192	0.01 (0.05)		

* Tqabbil tal-Kuri jikkonsisti mid-differenzi bejn il-Medji ta' LS għal Feno 145 + Simva 40 u Simva 40, kif ukoll is-CI ta' 95% korrespondenti. LS (medja tal-'less square') SD (devjazzjoni standard)

Cholib 145/20

Studju 0501 evalwa 2 dożi differenti tal-kombinazzjoni ta' fenofibrate-simvastatin meta mqabbel ma' simvastatin 40 mg għal perjodu double-blind ta' 24 ġimgħa. Il-kriterju tal-effikaċja primarja kien is-superjorità tal-kombinazzjoni fenofibrate 145 u simvastatin 20 mg meta mqabbel ma'

simvastatin 40 mg dwar it-tnaqqis tat-TG u žieda fl-HDL-C u nuqqas ta' inferjorità għal tnaqqis fl-LDL-C wara 12-il ġimgħa.

Tibdil Perċentwali Medju mil-Linja Bażi għal 12-il Ġimgħa Kampjun ta' Suġġett ta' Analizi Shiha				
Parametru	Feno 145+Simva 20 (N=493) Medju (SD)	Simva 40 (N=505) Medju (SD)	Tqabbil tal-Kuri*	Valur-P
TG (mmol/l)	-28.20 (37.31)	-4.60 (40.92)	-26.47 (-30.0; -22.78)	<0.001
LDL-C (mmol/l)	-5.64 (23.03)	-10.51 (22.98)	4.75 (2.0; 7.51)	NA
HDL-C (mmol/l)	7.32 (15.84)	1.64 (15.76)	5.76 (3.88; 7.65)	<0.001
TC (mmol/l)	-6.00 (15.98)	-7.56 (15.77)	1.49 (-0.41; 3.38)	0.123
Mhux-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

* Tqabbil tal-Kuri: id-differenza bejn il-Medji ta' LS għal Feno 145 + Simva 20 u Simva 40, kif ukoll l-intervall ta' fiduċja ta' 95% assoċjat

Wara l-ewwel 12-il ġimgħa tal-kura, il-kombinazzjoni ta' fenofibrate 145 mg u simvastatin 20 mg uriet superjorità fuq simvastatin 40 mg għal tnaqqis tat-TG u žieda tal-HDL-C iżda ma ssodisfatx il-kriterji għal nuqqas ta' inferjorità fuq LDL-C. Il-kombinazzjoni ta' fenofibrate 145 mg ma' simvastatin 20 mg uriet superjorità statistikament sinifikanti fuq žieda tal-apoA1 u tnaqqis ta' fibrinogen meta mqabbel ma' simvastatin 40 mg.

Studju ta' sostenn

Il-prova tal-lipidi, Azzjoni għall-Kontroll tar-Riskju Kardjovaskulari fid-Dijabete (ACCORD – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) kienet studju randomised ikkontrollat bi plaċebo ta' 5,518-il pazjent bid-dijabete mellitus tat-tip 2 li rċevew kura b'fenofibrate flimkien ma' simvastatin. Terapija ta' fenofibrate flimkien ma' simvastatin ma wriet l-ebda differenza sinifikanti meta mqabbla ma' monoterapija b'simvastatin fir-riżultat primarju kompost ta' *infart mijokardijaku* mhux fatali, puplesija mhux fatali, u mwiet kardjovaskulari (proporzjon tal-periklu [HR] 0.92, 95% CI 0.79-1.08, p=0.32; tnaqqis assolut tar-riskju: 0.74%). Fis-sottogrupp speċifikat minn qabel ta' pazjenti b'dislipidemija, definiti bħala daww tal-aktar tertile baxx tal-HDL-C (≤ 34 mg/dl jew 0.88 mmol/L) u l-ogħla tertile tat-TG (≥ 204 mg/dl jew 2.3 mmol/L) fil-linja bażi, terapija b'fenofibrate flimkien ma' simvastatin wriet tnaqqis relattiv ta' 31% meta mqabbla ma' monoterapija b'simvastatin għar-riżultat primarju kompost (proporzjon tal-periklu [HR] 0.69, 95% CI 0.49-0.97, p=0.03; tnaqqis assolut tar-riskju: 4.95%). Analizi oħra ta' sottogrupp speċifikat minn qabel identifikat kura statistikament sinifikanti skont l-interazzjoni tas-sess (p=0.01) li tindika benefiċċju possibbli tal-kura ta' terapija kkombinata fl-irġiel (p=0.037) imma riskju potenzjalment ogħla għar-riżultat primarju fin-nisa li rċevew kura b'terapija kkombinata meta mqabbla ma' monoterapija b'simvastatin (p=0.069). Dan ma kienx osservat fis-sottogrupp imsemmi qabel ta' pazjenti b'dislipidemija imma wkoll ma kien hemm l-ebda evidenza ċara ta' benefiċċju f'nisa b'dislipidemija li rċevew kura b'fenofibrate flimkien ma' simvastatin, u ma setax jiġi eskluż effett potenzjalment ta' hsara f'dan is-sottogrupp.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Cholib f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika bid-dislipidemija kkombinata (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-proporzjonijiet tal-medja ġeometrika u 90% CIs għat-tqabbil tal-AUC, AUC(0-t) u C_{max} tal-metaboliti attivi, fenofibric acid u simvastatin acid, kienu simili wara l-għoti tal-kombinazzjoni

tad-doża fissa tal-pillola Cholib 145 mg/20 mg u l-ġhoti flimkien tal-pilloli separati ta' 145 mg fenofibrate u 20 mg simvastatin kif użati fil-programm kliniku, kienu lkoll fi hdan l-intervall ta' bijoekwivalenza ta' 80-125%.

Il-livell massimu ġeomedju fil-plasma (C_{max}) tas-sustanza primarja inattiva simvastatin kien 2.7 ng/mL għad-doża fissa tal-pillola Cholib 145 mg/20 mg ta' kombinazzjoni u 3.9 ng/mL għall-ġhoti flimkien tal-pilloli separati ta' 145 mg fenofibrate u 20 mg simvastatin kif użati fil-programm kliniku.

Il-proporzjonijiet tal-medja ġeometrika u 90% CIs għat-tqabbil tal-espożizzjoni fil-plasma (AUC u AUC(0-t)) għal simvastatin wara l-ġhoti tal-kombinazzjoni tad-doża fissa tal-pillola Cholib 145 mg/20 mg u wara l-ġhoti flimkien tal-pilloli separati ta' 145 mg fenofibrate u 20 mg simvastatin kif użati fil-programm kliniku, kienu fi hdan l-intervall ta' bijoekwivalenza ta' 80-125%

Assorbiment

Il-koncentrazzjonijiet massimi fil-plasma (C_{max}) ta' fenofibrate jseħhu fi żmien 2 sa 4 sigħat wara l-ġhoti orali. Il-koncentrazzjonijiet fil-plasma huma stabbli matul kura kontinwa f'kull individwu.

Fenofibrate ma jdubx fl-ilma u għandu jittiehed mal-ikel sabiex jiffacilita l-assorbiment. L-użu ta' fenofibrate mikronizzat u teknoloġija ta' NanoCrystal[®] għall-formolazzjoni tal-pillola ta' 145 mg fenofibrate jtejjeb l-assorbiment tiegħu.

Għal kuntrarju ta' formulazzjonijiet preċedenti ta' fenofibrate, il-koncentrazzjoni massima fil-plasma u l-espożizzjoni globali ta' din il-formulazzjoni hija indipendenti mit-tehid tal-ikel.

Studju tal-effett tal-ikel li kien jinvolvi l-ġhoti ta' din il-formulazzjoni ta' pilloli ta' 145 mg fenofibrate lil individwi maskili u femminili b'saħħithom taht kundizzjonijiet ta' sawm u ma' ikla b'ħafna xaħam indika li l-espożizzjoni (AUC u C_{max}) għal fenofibric acid ma tigix affettwata mill-ikel.

Għalhekk, fenofibrate f'Cholib jista' jittiehed mal-ikel jew mhux mal-ikel.

Studji kinetiċi wara l-ġhoti ta' doża unika u wara kura kontinwa wrew li l-medicina ma takkumulax.

Simvastatin huwa lactone inattiv li jiġi faċilment idrolizzat in vivo għal beta-hydroxyacid korrispondenti, inibitur qawwi ta' HMG-CoA reductase. L-idrolisi sseħh prinċipalment fil-fwied; ir-rata ta' idrolisi fil-plasma umana hija baxxa ħafna.

Simvastatin jiġi assorbit sew u jgħaddi minn estrazzjoni first-pass estensiva fil-fwied. L-estraxxjoni fil-fwied tiddependi fuq il-fluss tad-demem fil-fwied. Il-fwied huwa s-sit ewlieni ta' azzjoni tal-forma attiva. Id-disponibbiltà tal-beta-hydroxyacid għaċ-ċirkolazzjoni sistemika wara doża orali ta' simvastatin instabet li kienet inqas minn 5% tad-doża. Il-koncentrazzjoni massima fil-plasma ta' inibituri attivi tintlaħaq madwar siegħa-sagħtejn wara l-ġhoti ta' simvastatin. It-tehid konkonnittanti tal-ikel ma jaffettwax l-assorbiment.

Il-farmakokinetika ta' doża unika u ta' dozi multipli ta' simvastatin wriet li ma kienx hemm akkumulazzjoni tal-prodott medicinali wara dozi multipli.

Distribuzzjoni

Fenofibric acid jintrabat sew mal-albumina fil-plasma (aktar minn 99%).

L-irbit i ta' simvastatin u l-metabolit attiv tiegħu mal-proteini huwa ta' > 95%.

Bijotrasformazzjoni u Eliminazzjoni

Wara l-ġhoti orali, fenofibrate jiġi idrolizzat malajr permezz ta' esterasi fil-metabolit attiv fenofibric acid. L-ebda fenofibrate mhux mibdul ma jinstab fil-plasma. Fenofibrate mhuwiex substrat għal CYP 3A4. Ma hemm l-ebda metabolizmu mikrosomali epatiku nvolut.

Il-medicina tiġi eliminata prinċipalment fl-awrina. Prattikament il-medicina kollha tiġi eliminata wara 6 ijiem. Fenofibrate jiġi prinċipalment eliminat fil-forma ta' fenofibric acid u l-konjugat

glukuronid tiegħu. F'pazjenti anzjani, it-tneħħija totali apparenti ta' fenofibric acid mill-plasma ma tiġix modifikata.

Studji kinetiċi wara l-ghoti ta' doża unika u wara kura kontinwa wrew li l-medicina ma takkumulax. Fenofibric acid ma jiġix eliminat bl-emodijalizi.

Il-medja tal-half-life fil-plasma: il-half-life tal-eliminazzjoni ta' fenofibric acid fil-plasma hija ta' madwar 20 siegħa.

Simvastatin huwa substrat ta' CYP 3A4 u tat-trasportatur tal-effluss BCRP. Simvastatin jittiehed b'mod attiv fl-epatoċiti mit-trasportatur OATP1B1. Il-metaboliti maġġuri ta' simvastatin preżenti fil-plasma umana huma l-beta-hydroxyacid u erba' metaboliti attivi addizzjonali. Wara doża orali ta' simvastatin radjuattiv lill-bnedmin, 13% tar-radjoattività giet eliminata fl-awrina u 60% fl-ippurgar fi żmien 96 siegħa. L-ammont irkuprat fl-ippurgar jirrappreżenta l-ekwivalenti tal-prodott mediċinali assorbit eliminat mis-sistema biljari kif ukoll il-prodott mediċinali li ma ġiex assorbit. Wara injezzjoni tal-metabolit beta-hydroxyacid ġol-vina, il-half-life tiegħu kellu medja ta' 1.9 sigħat. Medja ta' 0.3% biss tad-doża ġol-vina kienet eliminata fl-awrina bħala inibituri.

L-effetti ta' għoti ripetuti ta' fenofibrate fuq il-farmakokinetiċi ta' doża waħda jew ta' aktar minn doża waħda ta' simvastatin ġew investigati f'żewġ studji żgħar (n=12) segwiti minn wiehed ikbar (n= 85) f'individwi b'saħħithom.

Fi studju wiehed, l-AUC ta' simvastatin acid (SVA), metabolit attiv maġġuri ta' simvastatin, tnaqqset bi 42% (90% CI 24%-56%) meta doża waħda ta' simvastatin 40 mg inghatat ma' għotja ripetuta ta' fenofibrate 160 mg. Fl-istudju l-iehor [Bergman et al, 2004] l-ghoti flimkien ripetuti ta' simvastatin 80 mg u fenofibrate 160 mg wassal għal tnaqqis fl-AUC tal-SVA ta' 36% (90% CI 30%-42%). Fl-istudju l-kbir, tnaqqis ta' 21% (90% CI 14%-27%) fl-AUC ta' SVA ġie osservat wara ko-amministrazzjoni ripetuta ta' simvastatin 40 mg u fenofibrate 145 mg filgħaxija. Dan ma kienx ferm differenti mit-tnaqqis ta' 29% (90% CI 22%-35%) fl-AUC ta' SVA osservat meta l-ghoti flimkien kien 12-il siegħa il-bogħod minn xulxin: simvastatin 40 mg filgħaxija u fenofibrate 145 mg filgħodu.

Il-fatt jekk fenofibrate kellux effett fuq metaboliti attivi oħrajn ta' simvastatin ma ġiex investigat.

Il-mekkaniżmu eżatt ta' interazzjoni mhux magħruf. Fid-dejta klinika disponibbli, l-effett fuq it-tnaqqis tal-LDL-C ma tqiesx li huwa differenti b'mod sinifikanti mill-monoterapija b'simvastatin meta LDL-C ikun kkontrollat fil-ħin tal-bidu tal-kura.

L-ghoti ripetuti ta' simvastatin 40 jew 80 mg, l-oghla doża reġistrata, ma affettwax il-livelli tal-plasma ta' fenofibric acid fi stat fiss.

Popolazzjonijiet speċjali

Trasportaturi tal-gene SLCO1B1 c.521T>C allele għandhom attività OATP1B1 iktar baxxa. L-espożizzjoni medja (AUC) tal-metabolit attiv prinċipali, simvastatin acid hija 120% f'trasportaturi eterozigoti (CT) ta' C-allele u 221% f'trasportaturi omozigoti (CC) meta mqabbla ma' dik ta' pazjenti li kellhom il-ġenotip l-aktar komuni (TT). Is-C allele għandu frekwenza ta' 18% fil-popolazzjoni Ewropea. F'pazjenti bil-polimorfizmu SLCO1B1, hemm riskju ta' espożizzjoni miżjuda ta' simvastatin, u dan jista' jwassal għal riskju miżjud ta' rabdomijolizi (ara sezzjoni 4.4).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma sar l-ebda studju prekliniku bil-kombinazzjoni tad-doża fissa ta' Cholib.

Fenofibrate

Studji dwar tossiċità akuta ma taw l-ebda informazzjoni rilevanti dwar it-tossiċità speċifika ta' fenofibrate.

Fi studju mhux kliniku li dam għaddej tliet xhur fuq firien b'fenofibric acid li ttehed b'mod orali, il-metabolit attiv ta' fenofibrate, tossiċità għall-muskoli skeletalli (partikularment dawk b'ammont kbir ta' mijofibri tat-tip I u b'ossidazzjoni baxxa) u degenerazzjoni kardijaka, anemija u tnaqqis fil-piż tal-ġisem dehru f'livelli ta' espożizzjoni ta' ≥ 50 darba l-espożizzjoni umana għat-tossiċità skeletalli u > 15-il darba għall-kardjomijotossiċità.

Ulċeri u erozjonijiet riversibbli fil-passaġġ gastro-intestinali seħħew fil-klieb li rċevew kura fuq 3 xhur f'espożizzjonijiet madwar 7 darbiet l-AUC klinika.

Studji dwar il-mutaġenicità ta' fenofibrate kienu negattivi.

Fi studji dwar il-karċinoġenicità, fil-firien u l-ġrieden instabu tumuri fil-fwied, li huma attribwibbli għall-proliferazzjoni ta' peroxisome. Dan it-tibdil huwa speċifiku għall-annimali gerriema u ma ġewx osservati fi speċi oħra f'livelli komparabbli tad-doża. Dan mhuwiex rilevanti għall-użu terapewtiku fil-bnedmin.

Studji fuq il-ġrieden, firien u fniek ma wrew l-ebda effett teratogeniku. Effetti embrijotossiċi kienu osservati f'doži fil-firxa ta' tossiċità materna. F'doži għoljin kien osservat titwil tal-perjodu ta' ġestazzjoni u diffikultajiet waqt il-ħlas.

Fi studji mhux kliniċi dwar it-tossiċità fuq is-sistema riproduttiva li saru b'fenofibrate ma nstab l-ebda effett fuq il-fertilità. Madankollu kienu osservati ipospermja u vakulazzjoni testikulari riversibbli u immaturità tal-ovarji fi studji ta' tossiċità b'doži ripetuti b'fenofibric acid fil-klieb zġħar.

Simvastatin

Abbażi ta' studji konvenzjonali fuq l-annimali dwar il-farmakodinamika, tossiċità b'doži ripetuti, ġenotossiċità u karċinoġenicità, ma hemmx riskji oħra għall-pazjent li jistgħu jiġu mistennija minħabba l-mekkanizmu farmakoloġiku. Fl-ogħla doži ttollerati kemm fil-firien kif ukoll fil-fniek, simvastatin ma pproduċa l-ebda malformazzjoni fetali, u ma kellu l-ebda effetti fuq il-fertilità, il-funzjoni riproduttiva jew l-żvilupp wara t-twelid.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

Butylhydroxyanisole (E320)
Lactose monohydrate
Sodium laurilsulfate
Starch, pregelatinised (maize)
Docusate sodium
Sucrose
Citric acid monohydrate (E330)
Hypromellose (E464)
Crospovidone (E1202)
Magnesium stearate (E572)
Silicified microcrystalline cellulose (magħmul minn cellulose, microcrystalline u silica, colloidal anhydrous)
Ascorbic acid (E300)

Kisja ta' barra:

Poly (vinyl alcohol), parzjalment idrolizzat (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Talc (E553b)

Lecithin (derivata mill-fażola tas-soja (E322))
Xanthan gum (E415)
Iron oxide aħmar (E172)
Iron oxide isfar (E172)
Sunset yellow FCF (E110)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen f' temperatura taħt it-30°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji Alu/Alu
Daqsijiet tal-pakkett: 10, 30 u 90 pilloli miksijin b'rita.
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ireland

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26^{ta'} Awissu 2013
Data tal-aħħar tiġdid: 16^{ta'} Mejju 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Cholib 145 mg/40 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 145 mg ta' fenofibrate u 40 mg ta' simvastatin.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha, 194.7 mg ta' lactose (bħala monoidrat), 145 mg ta' sucrose u 0.8 mg ta' leċitina (derivata mill-fażola tas-soja (E322)).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola miksija b'rita, ovali, bikonvessa, ta' lewn aħmar bħal briks, bi xfar ġejjin għat-tond u b'145/40 fuq naħa waħda. Id-dimensjonijiet tad-dijametru huma ta' madwar 19.3×9.3 mm u l-piż tal-pillola huwa ta' madwar 840 mg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Cholib huwa indikat bħala terapija addizzjonali mad-dieta u l-eżerċizzju f'pazjenti adulti b'dislipidemija mħallta b'riskju kardjovaskulari għoli biex inaqqas it-trigliceridi u jżid il-livelli tal-HDL-C meta l-livelli tal-LDL-C jkunu ikkontrollati b'mod adegwat bid-doża korrespondenti ta' monoterapija ta' simvastatin.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kawzi sekondarji ta' iperlipidemija, bħad-dijabete mellitus tat-tip 2 li mhijiex ikkontrollata, ipotirojdiżmu, sindromu nefrotiku, dysproteinemia, mard tal-fwied ostruttiv, kura farmakoloġika (bħal estrogeni orali), alkoħoliżmu għandhom jiġi ikkurati b'mod adegwat, qabel ma tiġi kkunsidrata terapija b'Cholib u l-pazjenti għandhom jitqiegħdu fuq dieta standard li tbaxxi l-kolesterol u t-trigliceridi li għandha titkompla waqt il-kura.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda kuljum. Il-meraq tal-grejpfrut għandu jiġi evitati (ara sezzjoni 4.5).

Ir-rispons għat-terapija għandu jiġi mmonitorjat permezz tad-determinazzjoni tal-figuri tal-lipidi fis-serum (kolesterol totali (TC), LDL-C, trigliceridi (TG)).

Pazjenti anzjani (≥ 65 sena)

Ma hemm l-ebda hteġa għal aġġustament tad-doża. Id-doża tas-soltu hija rakkomandata, hliet għal tnaqqis fil-funzjoni renali b'rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari ta' < 60 mL/min/1.73 m² fejn Cholib huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti b'indeboliment renali

Cholib huwa kontraindikata f'pazjenti b'insuffiċjenza renali minn moderata għal severa b'rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari ta' < 60 mL/min/1.73 m² (ara sezzjoni 4.3).

Cholib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza renali hafifa b'rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari ta' 60 sa 89 mL/min/1.73 m² (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'indeboliment epatiku

Cholib ma g'ix studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku u għalhekk huwa kontraindikant f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

Cholib huwa kontraindikant fit-tfal u fl-adoloxxenti taht it-18-il sena. (ara sezzjoni 4.3).

Terapija mogħtija fl-istess hin

F'pazjenti li jkunu qed jieħdu prodotti li fihom elbasvir jew grazoprevir fl-istess hin ma' Cholib id-doża ta' simvastatin m'għandhiex taqbeż 20 mg/jum. (Ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5)

Metodu ta' kif għandu jingħata

Kull pillola għandha tinbela shiħa ma' tazza ilma. Il-pilloli ma għandhomx jitfarrku jew jintmagħdu. Jistgħu jittieħdu ma' jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi, karawett, soja jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 (ara wkoll sezzjoni 4.4)
- Fotoallergija magħrufa jew reazzjoni fototossika matul kura b'fibrati jew b'ketoprofen
- Mard attiv tal-fwied jew židiet persistenti inspjegabbli ta' transaminase fis-serum
- Mard magħruf fil-marrara
- Pankreatite kronika jew akuta bl-eċċezzjoni ta' pankreatite akuta minhabba ipertrigliceridimja severa
- Insuffiċjenza renali minn moderata għal severa (rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari ta' < 60 mL/min/1.73 m²)
- L-għoti konkomitanti ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (aġenti li jżidu l-AUC b'madwar 5 darbiet jew aktar) (eż. itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, inibituri tal-protease tal-HIV (eż. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, nefazodone, u prodotti mediċinali li fihom cobicistat) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5)
- L-għoti konkomitanti ta' gemfibrozil, ciclosporin, jew danazol (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5)
- L-għoti konkomitanti ta' glecaprevir, pibrentasvir, elbasvir jew grazoprevir (ara sezzjoni 4.5)
- Popolazzjoni pedjatrika (taht it-18-il sena)
- Tqala u treddiġh (ara sezzjoni 4.6)
- Passat mediku personali ta' mijopatija u/jew rabdomijolisi b'statins u/jew fibrati jew žieda kkonfermata fil-creatine phosphokinase ta' aktar minn 5 darbiet l-ogħla limitu tan-normal (ULN) taht kura preċedenti b'statin (ara sezzjoni 4.4)
- L-għoti konkomitanti ta' amiodarone, verapamil, amlodipine jew diltiazem (ara sezzjoni 4.5)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Muskoli

Tossiċità fil-muskoli skeletali, inkluż każijiet rari ta' rabdomijolisi bi jew mingħajr insuffiċjenza renali, g'iet irrapportata bl-għoti ta' sustanzi li jbxaxxu l-lipidi bħal fibrati u statins. Ir-riskju ta' mijopatija b'statins jew b'fibrati huwa magħruf li huwa relatat mad-doża ta' kull komponent u man-natura tal-fibrat.

Funzjoni mnaqqsqa ta' proteini tat-trasport

Funzjoni mnaqqsqa tal-proteini tat-trasport OATP epatici tista' żżid l-espożizzjoni sistemika ta' simvastatin u żżid ir-riskju ta' mijopatija u ta' rabdomijolisi. Funzjoni mnaqqsqa tista' sseħħ bħala konsegwenza tal-inibizzjoni minn mediċini li jinteraġixxu (eż. ciclosporin) jew f'pazjenti li huma trasportaturi tal-ġenotip SLCO1B1 c.521T>C.

Pazjenti li jgħorru l-kodifikazzjoni tal-allele tal-gene SLCO1B1 (c.521T>C) għal proteina OATP1B1 inqas attiva għandhom espożizzjoni sistemika miżjuda ta' simvastatin u riskju miżjud ta' mijopatija. Ir-riskju ta' mijopatija relatata ma' doża għolja (80 mg) ta' simvastatin huwa madwar 1% b'mod ġenerali, mingħajr ittestjar ġenetiku. Abbażi tar-riżultati tal-prova SEARCH, it-trasportaturi C allele omożigotiċi (imsejhin ukoll CC) ikkurati bi 80 mg għandhom 15% riskju ta' mijopatija fi żmien sena, filwaqt li r-riskju f'trasportaturi C allele eterożigotiċi (CT) huwa ta' 1.5%. Ir-riskju korrespondenti huwa ta' 0.3% f'pazjenti li għandhom l-aktar ġenotip komuni (TT) (Ara sezzjoni 5.2).

Mijopatija li tinnekrotizza medjata mis-sistema immunitarja (IMNM)

Kien hemm rapporti rari ta' mijopatija li tinnekrotizza medjata mis-sistema immunitarja (IMNM, *immune-mediated necrotizing myopathy*), mijopatija awtoimmuni, assoċjata mal-użu tal-istatins. L-IMNM hija kkaratterizzata minn: dgħjufija tal-muskoli prossimali u żieda fil-creatine kinase fis-serum, li jibqgħu preżenti minkejja li jitwaqqaf it-trattament bl-istatins; pożittività għall-antikorp kontra l-HMG CoA reductase; bijopsija tal-muskoli li turi mijopatija li tinnekrotizza; u titjib bl-aġenti immunosoppressivi. Jista' jkun meħtieġ li jsiru testijiet newromuskolari u seroloġiċi addizzjonali. Jista' jkun meħtieġ trattament b'aġenti immunosoppressivi. Ikkunsidra sew ir-riskju ta' IMNM qabel tibda statin ieħor. Jekk tinbeda terapija bi statin ieħor, immonitorja l-pazjent għal sinjali u sintomi ta' IMNM.

Miżuri biex inaqqsu r-riskju ta' mijopatija kkawżata minn interazzjonijiet mal-prodott mediċinali

Ir-riskju ta' tossiċità fil-muskoli jista' jiżdied jekk Cholib jingħata ma' fibrat ieħor, statin, niacin, fusidic acid jew sustanzi speċifiċi oħra konkumittanti (għal interazzjonijiet speċifiċi ara sezzjoni 4.5). Tobba li jkunu qed jikkunsidraw terapija kkombinata b'Cholib u doži ta' niacin (nicotinic acid) li jimmodifikaw il-lipidi (≥ 1 g/kuljum) jew prodotti mediċinali li fihom niacin għandhom jiżnu bir-reqqa l-benefiċċji u r-riskji potenzjali u għandhom jimmonitorjaw il-pazjenti sewwa għal xi sinjali u sintomi ta' uġiġh, sensitività, jew dgħjufija fil-muskoli, b'mod partikolari matul l-ewwel xhur ta' terapija u meta d-doża ta' xi wiehed mill-prodott mediċinali tiżdied.

Ir-riskju ta' mijopatija u rabdomijolisi jiżdied b'mod sinifikanti bl-użu konkumittanti ta' simvastatin ma' inibituri qawwija ta' (CYP) 3A4 (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Simvastatin huwa sottostrat tat-trasportatur tal-effluss tal-Proteina ta' Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider (BCRP, *Breast Cancer Resistant Protein*). L-għoti fl-istess hin ta' prodotti li huma inibituri tal-BCRP (eż, elbasvir u grazoprevir) jista' jwassal għall-żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' simvastatin u riskju miżjud ta' mijopatija; għalhekk, għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' simvastatin skont id-doża preskritta. L-għoti flimkien ta' elbasvir u grazoprevir ma' simvastatin ma' ġiex studjat; madankollu, id-doża ta' simvastatin ma tridx taqbeż 20 mg kuljum f'pazjenti li jkunu qed jirċievu medikazzjoni li tittiehed fl-istess ma' prodotti li fihom elbasvir jew grazoprevir (ara sezzjoni 4.5).

Ir-riskju ta' mijopatija jiżdied minn livelli għoljin ta' attività inibitorja ta' HMG CoA reductase fil-plażma (i.e. livelli għoljin ta' simvastatin u simvastatin acid fil-plażma), li jista' jkun dovut, parzjalment, minhabba mediċini li jinteraġixxu u b'hekk jinterferixxu mal-metaboliżmu ta' simvastatin u/jew mal-passaġġi tat-trasportatur (ara sezzjoni 4.5).

Cholib ma għandux jingħata flimkien ma' fusidic acid. Kien hemm rapporti ta' rabdomijolizi (inkluz xi fatalitajiet) f'pazjenti li rċievew statins f'kombinazzjoni ma' fusidic acid (ara sezzjoni 4.5). F'pazjenti fejn l-użu ta' fusidic acid sistemiku huwa meqjus essenzjali, il-kura bi statins għandha titwaqqaf tul il-kura kollha bi fusidic acid. Il-pazjent għandu jingħata l-parir li jfittex parir mediku minnufih jekk jesperjenza xi sintomu ta' dgħjufija, uġiġh jew sensitività fil-muskoli.

Il-kura bi statins tista' terġa' tiġi introdotta sebat ijiem wara l-aħħar doża ta' fusidic acid. F'ċirkostanzi eċċezzjonali, fejn ikun meħtieġ fusidic acid sistemiku fit-tul, eż. għall-kura ta' infezzjonijiet severi,

il-htieġa għal għoti fl-istess hin ta' Cholib u fusidic acid għandha tiġi kkunsidrata biss fuq il-baži ta' każ b'każ u taht superviżjoni medika mill-qrib.

Kejl ta' Creatine kinase

Il-Creatine kinase ma għandhiex titkejjel wara eżerċizzju qawwi jew fil-preżenza ta' xi kawża alternattiva plawsibbli ta' żieda fil-Kreatina kinażi peress li dan jagħmel l-interpretazzjoni tal-figuri diffiċli. Jekk il-livelli tal-Creatine kinase jkunu sinifikantement għoljin fil-linja baži (> 5 x ULN), il-livelli għandhom jerġgħu jitkejlu wara 5 sa 7 ijiem biex ir-riżultati jiġu kkonfermati.

Qabel il-kura

Il-pazjenti kollha li jibdew it-terapija, jew li d-doża tagħhom ta' simvastatin tkun qiegħda tiżdied, għandhom jiġu avżati bir-riskju ta' mijopatija u għandhom jiġu avżati biex jirrapportaw minnufih kwalunkwe uġiġh, sensitività jew dgħjufija inspjegabbli fil-muskoli.

Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela f'pazjenti b'fattori li jippreddisponuhom għal rabdomijolisi. Biex tiġi stabbilita figura ta' referenza fil-linja baži, il-livell tal-Creatine kinase għandu jitkejjel qabel ma tinbeda l-kura fis-sitwazzjonijiet li ġejjin:

- Anzjani ≥ 65 sena
- Sess femminili
- Indeboliment renali
- Ipotirojdiżmu mhux ikkontrollat
- Ipoalbuminemija
- Passat mediku jew familjari ta' disturbi muskolari ereditarji
- Passat mediku preċedenti ta' tossiċità muskolari b'statin jew b'fibrat
- Abbuż tal-alkoħol

F'sitwazzjonijiet bħal dawn, ir-riskju tal-kura għandu jitqies fir-rigward tal-benefiċċju possibbli, u monitoraġġ kliniku huwa rakkomandat.

Sabiex tiġi stabbilita figura ta' referenza fil-linja baži, għandhom jitkejlu l-livelli ta' creatine phosphokinase u huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku.

Jekk fil-passat pazjent ikun esperjenza disturb fil-muskoli b'fibrat jew bi statin, kura b'membru differenti tal-klassi tal-medicina għandha tinbeda biss b'kawtela. Jekk il-livelli tal-Creatine kinase jkunu ferm għoljin fil-linja baži (> 5 x ULN), il-kura m'għandhiex tinbeda.

Jekk ikun hemm suspett ta' mijopatija għal xi raġuni oħra, il-kura għandha titwaqqaf.

Terapija b'Cholib għandha titwaqqaf *temporanjament* f'it granet qabel kirurġija elettiva maġġuri u meta tinqala' xi kundizzjoni medika jew kirurġika maġġuri.

Disturbi epatiċi

Židiet fil-livelli tat-transaminase ġew irrapportati f'xi pazjenti li rċevew kura b'simvastatin jew b'fenofibrate. Fil-maġġoranza tal-każijiet dawn iż-żidiet kienu temporanji, minuri u asintomatiċi mingħajr il-htieġa tat-twaqqif tal-kura.

Il-livelli tat-transaminase għandhom jiġu mmonitorjati qabel ma tinbeda l-kura, kull 3 xhur matul l-ewwel 12-il xahar ta' kura u mbagħad perjodikament. Għandha tingħata attenzjoni lil pazjenti li jiżviluppaw żieda fil-livelli tat-transaminase u t-terapija għandha titwaqqaf jekk il-livelli ta' aspartate aminotransferase (AST), magħruf ukoll bħala serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) u ta' alanine aminotransferase (ALT) jew magħruf ukoll bħala serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) jiżdiedu aktar minn 3 darbiet l-ogħla livell tal-firxa normali.

Meta jkun hemm sintomi li jindikaw epatite (eż. suffeġra, ħakk) u d-dijanjosji tiġi kkonfermata minn testijiet fil-laboratorju, it-terapija b'Cholib għandha titwaqqaf.

Cholib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jikkunsmaw kwantitajiet sostanzjali ta' alkoħol.

Pankreatite

Il-pankreatite għet irrapportata f'pazjenti li kienu qed jieħdu fenofibrate (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8). Din l-okkorrenza tista' tirrapreżenta nuqqas ta' effikaċja f'pazjenti b'ipertrigliceridemija severa, żieda indotta fl-enzimi pankreatiċi jew fenomenu sekondarju medjat minn formazzjoni ta' ġebbla jew ta' fluwidu fil-passaġġ biljari b'ostruzzjoni tal-kanal biljari komuni.

Funzjoni renali

Cholib huwa kontraindikata f'indeboliment renali minn moderat għal sever (ara sezzjoni 4.3).

Cholib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza renali ħafifa b'rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari ta' 60 sa 89 mL/min/1.73 m² (ara sezzjoni 4.2).

Żidiet reversibbli tal-kreatinina fis-serum ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu monoterapija b'fenofibrate jew mogħti flimkien ma' statins. Iż-żidiet tal-kreatinina fis-serum kienu ġeneralment stabbli maż-żmien bl-ebda evidenza li l-kreatinina fis-serum kompliet tiżdied b'terapija fit-tul u kellhom it-tendenza li jirritornaw għal-linja bażi wara li l-kura kienet twaqqfet.

Matul provi kliniċi, 10% tal-pazjenti kellhom żieda fil-kreatinina mil-linja bażi akbar minn 30 µmol/L bl-għoti ta' fenofibrate flimkien ma' simvastatin kontra 4.4% b'monoterapija b'statin. 0.3% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu l-għoti flimkien kellhom żidiet klinikament rilevanti fil-kreatinina għal figuri ta' > 200 µmol/L.

Il-kura għandha tiġi interrotta meta l-livell tal-kreatinina jkun 50% oġhla mil-limitu ta' fuq tan-normal. Huwa rakkomandat li l-kreatinina titkejjel matul l-ewwel 3 xhur wara li tinbeda l-kura u mbagħad perjodikament.

Mard interstizjali tal-pulmun

Każijiet ta' mard interstizjali tal-pulmun ġew irrapportati b'xi statins u b'fenofibrate, speċjalment b'terapija fit-tul (ara sezzjoni 4.8). Il-karatteristiċi li jippreżentaw jistgħu jinkludu dispneja, sogħla mhux produttiva u deterjorament fis-saħha ġenerali (għeja, telf ta' piż u deni). Jekk jiġi ssuspettat li pazjent ikun żviluppa mard interstizjali tal-pulmun, it-terapija b'Cholib għandha titwaqqaf.

Dijabete mellitus

Xi evidenza tissuggerixxi li bhala klassi, l-istatins jżidu l-glukosju fid-demem u f'xi pazjenti, f'riskju għoli ta' dijabete futura, jistgħu jipproduċu livell ta' iperglicemija fejn kura formali tad-dijabete tkun xierqa. Dan ir-riskju, madankollu, huwa kkompensat mit-tnaqqis fir-riskju vaskulari b' statins u għalhekk ma għandux ikun raġuni biex il-kura b' statin titwaqqaf. Pazjenti f'riskju (glukosju waqt is-sawm ta' 5.6 sa 6.9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², trigliceridi elevati, pressjoni għolja) għandhom jiġu mmonitorjati kemm klinikament kif ukoll bioklinikament skont linji gwida nazzjonali.

Avvenimenti veno-tromboemboliċi

Fl-istudju FIELD, kienet irrapportata żieda statistikament sinifikanti fl-inċidenza ta' emboliżmu pulmonari (0.7% fil-grupp tal-plaċebo kontra 1.1% fil-grupp ta' fenofibrate; p=0.022) u żieda mhux statistikament sinifikanti fi trombozi profonda fil-vini (plaċebo 1.0% 48/4900 pazjent) kontra fenofibrate 1.4% (67/4895); p=0.074. Iż-żieda fir-riskju ta' avvenimenti *trombotiċi fil-vini* tista' tkun relatata maż-żieda fil-livell ta' homocysteine, fattur tar-riskju għal trombozi u fatturi oħra mhux identifikati. Is-sinifikat kliniku ta' dan mhux ċar. Għalhekk, għandha tiġi eżerċitata l-kawtela f'pazjenti b'passat ta' emboliżmu pulmonari.

Myasthenia gravis

Fi ftit każijiet, statins ġew irrapportati li jinduċu de novo jew jaggravaw myasthenia gravis pre-eżistenti jew myasthenia okulari (ara sezzjoni 4.8). Cholib għandu jitwaqqaf f'każ ta' aggravar tas-sintomi. Ġew irrapportati rikorrenzi meta l-istess statin jew statin differenti reġa kien amministrat.

Eċċipjenti

Minhabba li dan il-prodott mediċinali fih il-lactose, pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, defiċjenza ta' Lapp lactase jew malassorbiment ta' glucose-galactose ma għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Minhabba li dan il-prodott mediċinali fih is-sucrose, pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fructose, malassorbiment ta' glukosju-galattosju jew insuffiċjenza ta' sucrase-isomaltase ma għandhomx jiehdu din il-mediċina.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni b'Cholib.

Interazzjonijiet rilevanti għal monoterapiji

Inibituri ta' CYP 3A4

Simvastatin huwa substrat taċ-ċitokromju P450 3A4.

Mekkaniżmi multipli jistgħu jikkontribwixxu għal interazzjonijiet potenzjali ma' inibituri ta' HMG Co-A reductase. Mediċini jew prodotti li ġejjin mill-ħxejjex li jinibixxu ċerti enzimi (eż. CYP3A4) u/jew il-passaġġi tat-trasportaturi (eż. OATP1B), jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' simvastatin u ta' simvastatin acid fil-plażma, u jwasslu għal żieda akbar fir-riskju ta' mijopatija/rabdomijolisi.

Inibituri qawwija taċ-ċitokromju P450 3A4 jżidu r-riskju ta' mijopatija u rabdomijolisi billi jżidu l-konċentrazzjoni tal-attività inibitorja ta' HMG-CoA reductase fil-plasma matul terapija b'simvastatin. Inibituri bħal dawn jinkludu itraconazole, ketoconazole, posaconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, inibituri tal-protease tal-HIV (eż. nelfinavir), cobicistat u nefazodone.

Il-kombinazzjoni ma' itraconazole, ketoconazole, posaconazole, inibituri tal-protease tal-HIV (eż. nelfinavir), cobicistat, erythromycin, clarithromycin, telithromycin u nefazodone hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). Jekk kura b'itraconazole, ketoconazole, posaconazole, erythromycin, clarithromycin jew telithromycin ma tistax tiġi evitata, it-terapija b'Cholib għandha tiġi sospiżata matul il-kors tal-kura. Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta Cholib jiġi kkombinat ma' inibituri inqas qawwija ta' CYP 3A4: fluconazole, verapamil, jew diltiazem (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Ikkonsulta l-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni tal-mediċini kollha li jintużaw fl-istess ħin biex tikseb aktar taġġir dwar l-interazzjonijiet potenzjali ta' simvastatin u/jew il-potenzjal għal alterazzjonijiet fl-enzimi jew fit-trasportaturi, u possibilment, aġġustamenti fid-doża u fil-korsijiet tad-doża.

Danazol

Ir-riskju ta' mijopatija u rabdomijolisi jiżdied bl-għoti konkormittanti ta' danazol ma' simvastatin. Id-doża ta' simvastatin ma għandhiex taqbeż 1-10 mg kuljum f'pazjenti li jkun qad jiehdu danazol. Għalhekk, l-għoti ta' Cholib flimkien ma' danazol huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Ciclosporin

Ir-riskju ta' mijopatija/rabdomijolisi jiżdied bl-għoti konkormittanti ta' ciclosporin ma' simvastatin. Għalkemm il-mekkaniżmu mhux kompletament mifhum, intwera li ciclosporin iżid l-espożizzjoni (AUC) għal simvastatin acid fil-plasma, x'aktarx parzjalment minhabba l-inibizzjoni ta' CYP 3A4 u t-trasportatur ta' OATP-1B1. Minhabba li d-doża ta' simvastatin ma għandhiex taqbeż 1-10 mg kuljum f'pazjenti li qed jiehdu ciclosporin, l-għoti ta' Cholib flimkien ma' ciclosporin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Amiodarone, amlodipine, diltiazem u verapamil

Ir-riskju ta' mijopatija u rabdomijolisi jiżdied bl-użu konkormittanti ta' amiodarone, amlodipine, diltiazem jew verapamil ma' simvastatin 40 mg kuljum.

Fi prova klinika, kienet irrapporta mijopatija f'6% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu simvastatin 80 mg u amiodarone, kontra 0.4% f'pazjenti fuq simvastatin 80 mg biss.

L-ghoti konkomitanti ta' amlodipine u simvastatin ikkawża zieda ta' 1.6 darbiet fl-espożizzjoni għal simvastatin acid.

L-ghoti konkomitanti ta' diltiazem u simvastatin ikkawża zieda ta' 2.7 darbiet fl-espożizzjoni għal simvastatin acid, x'aktarx minhabba l-inibizzjoni ta' CYP 3A4.

L-ghoti konkomitanti ta' verapamil u simvastatin irriżulta f'zieda ta' 2.3 darbiet fl-espożizzjoni għal simvastatin acid fil-plasma, x'aktarx parzjalment minhabba l-inibizzjoni ta' CYP 3A4.

Għalhekk, id-doża ta' Cholib m'għandhiex taqbeż il-145 mg/20 mg kuljum f'pazjenti li qed jieħdu amiodarone, amlodipine, diltiazem jew verapamil.

Inibituri tal-Proteina ta' Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider (BCRP)

L-ghoti fl-istess hin ta' prodotti mediċinali li huma inibituri tal-BCRP, inkluż prodotti li fihom elbasvir jew grazoprevir, jista' jwassal għall-zieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' simvastatin u riskju miżjud ta' mijopatija (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Statins u fibrati oħra

Gemfibrozil iżid l-AUC ta' simvastatin acid b'1.9 darbiet, possibbilment minhabba l-inibizzjoni tal-passaġġ ta' glukuronidazzjoni. Ir-riskju ta' mijopatija u rabdomijolisi jiżdied b'mod sinifikanti bl-użu konkomitanti ta' gemfibrozil ma' simvastatin. Ir-riskju ta' rabdomijolisi jiżdied ukoll f'pazjenti li jkunu qed jirċievu fibrati jew statins oħra b'mod konkomitanti. Għalhekk, l-ghoti flimkien ta' Cholib ma' gemfibrozil, fibrati oħra, jew statins huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Niacin (nicotinic acid)

Każijiet ta' mijopatija/rabdomijolisi kienu assoċjati mal-ghoti konkomitanti ta' statins u niacin (nicotinic acid) f'dozi li jimmodifikaw il-lipidi (≥ 1 g/kuljum), bl-għarfien li niacin u statins jistgħu jikkawżaw mijopatija meta jingħataw wehidhom.

Tobba li jkunu qed jikkunsidraw terapija kkombinata b'Cholib u dozi ta' niacin (nicotinic acid) jew prodotti mediċinali li fihom niacin li jimmodifikaw il-lipidi (≥ 1 g/kuljum) għandhom jiżnu bir-reqqa l-benefiċċji u r-riskji potenzjali u għandhom jimmonitorjaw il-pazjenti bir-reqqa għal xi sinjali u sintomi ta' uġiġħ, sensittività jew dgħjufija fil-muskoli, b'mod partikulari matul l-ewwel xhur ta' terapija u meta d-doża ta' xi wieħed mill-prodotti mediċinali tiżdied.

Fusidic acid

Ir-riskju ta' mijopatija inkluż rabdomijolisi jista' jiżdied bl-ghoti fl-istess hin ta' fusidic acid sistemiku ma' statins. L-ghoti fl-istess hin ta' din il-kombinazzjoni jista' jikkawża zieda fil-koncentrazzjonijiet taż-żewġ sustanzi fil-plasma. Il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni (kemm jekk tkun farmakodinamika kif ukoll jekk tkun farmakokinetika, jew it-tnejn li huma) għadu mhux magħruf. Kien hemm rapporti ta' rabdomijolisi (inkluż xi fatalitajiet) f'pazjenti li rċievu din il-kombinazzjoni.

Jekk il-kura b'fusidic acid tkun neċessarja, il-kura b'Cholib għandha titwaqqaf tul il-kura kollha b'fusidic acid. (Ara wkoll is-sezzjoni 4.4).

Meraq tal-grejpfrut

Il-meraq tal-grejpfrut jinibixxi s-CYP 3A4. It-teħid konkomitanti ta' kwantitajiet kbar (aktar minn litru 1 kuljum) ta' meraq tal-grejpfrut u simvastatin irriżulta f'zieda fl-espożizzjoni għal simvastatin acid fil-plasma ta' 7 darbiet. It-teħid ta' 240 mL ta' meraq tal-grejpfrut filgħodu u simvastatin fil-għaxija irriżulta wkoll f'zieda fl-espożizzjoni ta' simvastatin acid fil-plasma ta' 1.9 darbiet. Għalhekk, it-teħid tal-meraq tal-grejpfrut matul kura b'Cholib għandu jiġi evitat.

Colchicine

Kien hemm rapporti ta' mijopatija u rabdomijolisi bl-ghoti konkomitanti ta' colchicine u simvastatin f'pazjenti b'insufficjenza renali. Ghalhekk, huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ kliniku mill-qrib ta' dawn il-pazjenti li qed jiehdu colchicine u Cholib.

Antagonisti tal-vitamina K

Fenofibrate u simvastatin jzidu l-effetti ta' antagonisti tal-vitamina K u jistgħu jzidu r-riskju ta' fsada. Huwa rakkomandat li d-doża ta' dawk l-*antikoagulanti* orali titnaqqas b'madwar terz fil-bidu tal-kura u mbagħad jekk ikun hemm il-htieġa tiġi aġġustata b'mod gradwali skont monitoraġġ tal-INR (Proporzjon Normalizzat Internazzjonali). L-INR għandu jiġi stabbilit qabel ma jinbeda Cholib u b'mod frekwenti biżżejjed matul il-bidu tat-terapija biex jiġi żgurat li ma jkunx hemm tibdil sinifikanti fl-INR. Ladarba jiġi dokumentat INR stabbli, jista' jiġi mmonitorjat fl-intervalli normalment rakkomandati għal pazjenti fuq dawk l-antikoagulanti orali. Jekk id-doża ta' Cholib tinbidel jew titwaqqaf, l-istess proċeduri għandhom jiġu ripetuti. Terapija b'Cholib ma gietx assoċjata ma' fsada f'pazjenti li ma kinux qed jiehdu antikoagulanti.

Glitazones

Xi każijiet ta' tnaqqis paradossali riversibbli tal-HDL-C ġew irrapportati matul l-ghoti konkomitanti ta' fenofibrate u glitazones. Ghalhekk huwa rakkomandat li l-HDL-C jiġi mmonitorjat jekk Cholib jingħata flimkien ma' glitazone u jekk l-HDL-C jkun baxx wisq waħda mit-terapiji għandha titwaqqaf.

Rifampicin

Minhabba li rifampicin huwa induttur qawwi ta' CYP 3A4 li jinterferixxi mal-metabolizmu ta' simvastatin, pazjenti li qegħdin jiehdu terapija fit-tul ta' rifampicin (eż. kura għat-tuberkolozi) jistgħu jesperjenzaw telf fl-effikaċja ta' simvastatin. F'voluntiera normali, l-espożizzjoni ta' simvastatin acid fil-plasma naqset bi 93% bl-ghoti konkomitanti ta' rifampicin.

Effetti fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra

Fenofibrate u simvastatin mhumiex inibituri jew induttori ta' CYP 3A4. Ghalhekk, Cholib mhuwiex mistenni li jaffettwa l-koncentrazzjonijiet ta' sustanzi metabolizzati permezz ta' CYP 3A4 fil-plasma.

Fenofibrate u simvastatin mhumiex inibituri ta' CYP 2D6, CYP 2E1, jew CYP 1A2. Fenofibrate huwa inibitur minn ħafif sa moderat ta' CYP 2C9 u inibitur dgħajjef ta' CYP 2C19 u CYP 2A6.

Pazjenti li jkunu qed jirċievu l-ghoti ta' Cholib flimkien ma' mediċini metabolizzati permezz ta' CYP 2C19, CYP 2A6, jew speċjalment CYP 2C9 b'indici terapewtiku dejjaq għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa u, jekk ikun hemm il-htieġa, l-aġġustament tad-doża ta' dawn il-mediċini hija rakkomandata.

Interazzjoni bejn simvastatin u fenofibrate

L-effetti ta' għoti ripetut ta' fenofibrate fuq il-farmakokinetiċi ta' doża waħda jew ta' aktar minn doża waħda ta' simvastatin ġew investigati f'żewġ studji żgħar (n=12) segwiti minn wiehed ikbar (n= 85) f'suġġetti b'saħħithom.

Fi studju wiehed, l-AUC tas-simvastatin acid (SVA), metabolit attiv maġġuri ta' simvastatin, tnaqqset bi 42% (90% CI 24%-56%) meta doża waħda ta' simvastatin 40 mg ingħatat ma' għotja ripetuta ta' fenofibrate 160 mg. Fl-istudju l-iehor [Bergman et al, 2004] l-ghoti ripetut ta' simvastatin 80 mg u flimkien ma' fenofibrate 160 mg wassal għal tnaqqis fl-AUC tal-SVA ta' 36% (90% CI 30%-42%). Fl-istudju l-kbir, ġie osservat tnaqqis ta' 21% (90% CI 14%-27%) fl-AUC ta' SVA ġie osservat wara ko-amministrazzjoni ripetuta ta' simvastatin 40 mg u fenofibrate 145 mg filgħaxija. Dan ma kienx ferm differenti mit-tnaqqis ta' 29% (90% CI 22%-35%) fl-AUC ta' SVA osservat meta l-ghoti flimkien kien 12-il siegħa bogħod minn xulxin: simvastatin 40 mg filgħaxija u fenofibrate 145 mg filghodu.

Il-fatt jekk fenofibrate kellux effett fuq metaboliti attivi oħrajn ta' simvastatin ma ġiex investigat.

Il-mekkanizmu eżatt ta' interazzjoni mhux magħruf. Fid-dejta klinika disponibbli, l-effett fuq it-tnaqis tal-LDL-C ma tqiesx li huwa ferm differenti mill-monoterapija b'simvastatin meta LDL-C ikun kkontrollat fil-hin tal-bidu tal-kura.

L-ghoti ripetut ta' simvastatin 40 jew 80 mg, l-oghla doża registrata, ma affettwax il-livelli tal-plasma ta' fenofibric acid fi stat fiss.

Ir-rakkomandazzjonijiet tal-preskrizzjoni għal sustanzi li jinteraġixxu huma mqassra fit-tabella hawn taht (ara wkoll sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

Sustanzi li jinteraġixxu	Rakkomandazzjonijiet tal-preskrizzjoni
Inibituri qawwija ta' CYP 3A4. Itraconazole Ketoconazole Fluconazole Posaconazole Erythromycin Clarithromycin Telithromycin Inibituri tal-protease tal-HIV (eż. nelfinavir) Nefazodone Cobicistat	Kontraindikati ma' Cholib
Danazol Ciclosporin	Kontraindikati ma' Cholib
Gemfibrozil, statins u fibrati oħra	Kontraindikati ma' Cholib
Amiodarone Verapamil Diltiazem Amlodipine	Kontraindikati ma' Cholib 145 mg/40 mg
Elbasvir Grazoprevir	Kontraindikati ma' Cholib 145 mg/40 mg
Glecaprevir Pibrentasvir	Kontraindikati ma' Cholib
Niacin (nicotinic acid) \geq 1 g/kuljum	Evita t-tehid ma' Cholib sakemm il-benefiċċju kliniku ma jegħlibx ir-riskju. Immonitorja l-pazjenti għal xi sinjali u sintomi ta' uġiġħ, sensitività jew dgħjufija fil-muskoli
Fusidic acid	Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Is-sospensjoni temporanja tal-kura b'Cholib tista' tiġi kkunsidrata
Meraq tal-grejpfrut	Evita waqt it-tehid ta' Cholib
Antagonisti tal-vitamina K	Aġġusta d-doża ta' dawn l-antikoagulanti orali skont il-monitoraġġ tal-INR
Glitazones	Immonitorja l-HDL-C u waqqaf xi waħda mit-terapiji (glitazone jew Cholib) jekk l-HDL-C ikun baxx wisq

4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ

Tqala

Cholib

Peress li simvastatin huwa kontraindikati matul it-tqala (ara hawn taht), Cholib huwa kontraindikati matul it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Fenofibrate

Ma hemmx biżżejjed tagħrif dwar l-użu ta' fenofibrate f'nisa tqal. Studji fuq l-animali wrew effetti embrijotossici f'dożi fil-firxa ta' tossiċità materna (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhuwiex magħruf. Għalhekk, fenofibrate għandu jintuża biss waqt it-tqala wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju.

Simvastatin

Simvastatin huwa kontraindikata matul it-tqala. Is-sigurtà f'nisa tqal ma gietx stabbilita. Kura materna b'simvastatin tista' tnaqqas il-livelli ta' mevalonate fil-fetu li huwa prekursor tal-bijosintesi tal-kolesterol. Għal dawn ir-raġunijiet, simvastatin ma għandux jintuża f'nisa li huma tqal, qegħdin jippruvaw jinqabdu tqal jew jissuspettaw li huma tqal. Kura b'simvastatin għandha tiġi sospiza għat-tul tat-tqala jew sakemm jiġi determinat li l-mara mhijiex tqala.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk fenofibrate, simvastatin u/jew il-metaboliti tagħhom jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Għalhekk, Cholib hu kontraindikata waqt treddiġh (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

Effetti riversibbli fuq il-fertilità ġew osservati fl-animali (ara sezzjoni 5.3). Ma hemmx tagħrif kliniku dwar il-fertilità mill-użu ta' Cholib

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Fenofibrate m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'simvastatin, sturdament ġie rrapportat b'mod rari. Din ir-reazzjoni avversa għandha tiġi kkunsidrata meta ssuq jew thaddem magni taht terapija b'Cholib.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs) li ġew irrapportati b'mod komuni matul terapija b'Cholib huma żieda fil-kreatinina fid-demm, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, żieda fl-għadd tal-plejtlits, gastroenterite u żieda fl-alanine- aminotransferase.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Matul erba' provi kliniċi double blind li damu għaddejjin 24 ġimgħa 1,237 pazjent irċievew kura bl-għoti flimkien ta' fenofibrate u simvastatin. F'analizi migbura ta' dawn l-erba' provi, ir-rata ta' twaqqif minhabba reazzjonijiet avversi tal-kura kienet ta' 5.0% (51 individwu minn 1012) wara 12-il ġimgħa ta' kura b'fenofibrate u simvastatin 145 mg/20 mg kuljum u ta' 1.8% (4 individwi minn 225) wara 12-il ġimgħa ta' kura b'fenofibrate u simvastatin 145 mg/40 mg kuljum.

Ir-reazzjonijiet avversi li sehew minhabba l-kura rrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu l-għoti flimkien ta' fenofibrate u simvastatin huma elenkati skont il-klassifika tas-sistema tal-organi u l-frekwenza.

Ir-reazzjonijiet avversi ta' Cholib huma konformi ma' dak li huwa magħruf miż-żewġ sustanzi attivi tiegħu: fenofibrate u simvastatin

Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi huma elenkati skont dawn li ġejjin: komuni (ħafna $\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma jistax jiġi stmat mid-dejta disponibbli).

Reazzjonijiet avversi osservati bl-għoti flimkien ta' fenofibrate u simvastatin (Cholib)

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet avversi	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq, Gastroenterite	komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Żieda fl-għadd tal-plejtlits	komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fl-alanine- aminotransferase	komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Dermatite u ekzema	mhux komuni
Investigazzjonijiet	Żieda fil-kreatinina fid-demem (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4)	komuni hafna

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Żieda fil-kreatinina fid-demem: 10% tal-pazjenti kellhom żieda fil-kreatinina mil-linja bażi akbar minn 30 µmol/L bl-għoti flimkien ta' fenofibrate u simvastatin kontra 4.4% b'monoterapija b'statin. 0.3% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu l-għoti flimkien kellhom żidiet klinikament rilevanti fil-kreatinina għal valuri ≥ 200 µmol/l.

Informazzjoni addizzjonali dwar is-sustanzi attivi individwali fil-kombinazzjoni tad-doża fissa

Reazzjonijiet avversi addizzjonali assoċjati mal-użu ta' prodotti mediċinali li fihom simvastatin jew fenofibrate osservati fi provi kliniċi u fl-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq li potenzjalment jistgħu jseħħu b'Cholib huma elenkati hawn taht. Il-kategoriji tal-frekwenzi huma bbażati fuq tagħrif disponibbli mis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' simvastatin u fenofibrate disponibbli fl-UE.

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet avversi (fenofibrate)	Reazzjonijiet avversi (simvastatin)	Frekwenza
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Tnaqqis fl-emoglobina Tnaqqis fl-għadd taċ-ċelloli tad-demem bojod		rari
		Anemija	rari
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva		rari
		Anafilassi	rari hafna
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Dijabete mellitus****	mhux magħrufa
Disturbi psikjatriċi		Insomnija	rari hafna
		Disturbi fl-irqad, inkluż holm ikrah, dipressjoni	mhux magħrufa

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet avversi (fenofibrate)	Reazzjonijiet avversi (simvastatin)	Frekwenza
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras		mhux komuni
		Parestesija, sturdament, newropatija periferali	rari
		Indeboliment fil-memorja/Telf tal-memorja	rari
		Myasthenia gravis	mhux magħrufa
Disturbi fl-ghajnejn		Vista m'cajpra, indeboliment tal-vista	rari
		Myasthenia okulari	mhux magħrufa
Disturbi vaskulari	Tromboemboliżmu (emboliżmu pulmonari, trombożi profonda fil-vini)*		mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali		Mard interstizjali tal-pulmun	mhux magħrufa
Disturbi gastro-intestinali	Sinjali u sintomi gastro-intestinali (uġigh addominali, dardir, rimettar, dijarea, gass)		komuni
	Pankreatite*		mhux komuni
		Stitikezza, dispepsja	rari
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fit-transaminase		komuni
	Kolelitijasi		mhux komuni
	Komplikazzjonijiet ta' kolelitijasi (eż. koleċistite, kolangite, kolika biljari eċċ)		mhux magħrufa
		Żieda fil-gamma-glutamyltransferase	rari
		Epatite/suffejra Insufficjenza epatika	rari hafna
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Reazzjonijiet severi tal-ġilda (eż. eritema multiformi, sindromu ta' Stevens-Johnson, nekrolizi epidermali tossika, eċċ.)		mhux magħruf
	Sensittività eċċessiva fil-ġilda (eż. Raxx, ħakk, urtikarja)		mhux komuni
	Alopeċja		rari
	Reazzjonijiet ta' fotosensittività		rari
		Sindromu ta' sensittività eċċessiva ***	rari
		Eruzzjoni tal-likenojd minħabba l-medicina	rari hafna
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Disturbi fil-muskoli (eż. uġigh fil-muskoli, mijosite, spażmi u dgħjufija muskolari)		mhux komuni
	Rabdomijolisi bi jew mingħajr insufficjenza renali (ara sezzjoni 4.4),		rari
		Mijopatija**	rari

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet avversi (fenofibrate)	Reazzjonijiet avversi (simvastatin)	Frekwenz a
		Mijopatija li tinnekrotizza medjata mis-sistema immunitarja (ara sezzjoni 4.4) Tendinopatija	mhux magħrufa
		Tiċrit tal-muskoli	rari hafna
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Disfunzjoni sesswali		mhux komuni
		Disfunzjoni erettili	mhux magħrufa
		Ġinekomastja	rari hafna
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		Astenja.	rari
Investigazzjonijiet	Żieda fil-livell ta' homocysteine fid-demmm (ara sezzjoni 4.4)*****		komuni hafna
	Żieda fl-urea fid-demmm		rari
		Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demmm;	rari
		Żieda fil-livell ta' creatine phosphokinase fid-demmm	rari
		Żieda fil-glycosylated haemoglobin	mhux magħrufa
		Żieda fil-glukosju fid-demmm	mhux magħrufa

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Pankreatite

* Fl-istudju FIELD, prova randomized ikkontrollata bi placebo li saret fuq 9795 pazjent bid-dijabete mellitus tat-tip 2, kienet osservata żieda statistikament sinifikanti f'każijiet ta' pankreatite f'pazjenti li kienu qed jirċievu fenofibrate kontra pazjenti li kienu qed jirċievu placebo (0.8% kontra 0.5%; p=0.031).

Tromboemboliżmu

*Fl-istudju FIELD, kienet irrapportata żieda statistikament sinifikanti fl-inċidenza ta' emboliżmu pulmonari (0.7% [32/4900 pazjent] fil-grupp tal-placebo kontra 1.1% [53/4895 pazjent] fil-grupp ta' fenofibrate; p=0.022) u żieda mhux statistikament sinifikanti f'trombożi profonda fil-vini (placebo: 1.0% [48/4900 pazjent] kontra fenofibrate 1.4% [67/4895 pazjent]; p=0.074).

Mijopatija

** Fi prova klinika, mijopatija seħhet b'mod komuni f'pazjenti li rċewew kura b'simvastatin 80 mg/kuljum meta mqabbla ma' pazjenti li rċewew kura b'20 mg/kuljum (1.0% kontra 0.02%, rispettivament).

Sindromu ta' sensittività eċċessiva

*** Is-sindromu apparenti ta' sensittività eċċessiva ġie rrapportat b'mod rari li kien jinkludi xi wħud mill-karatteristiċi li ġejjin: angjoedema, sindromu bħal-lupus, polymyalgia reumatika, dermatomyositis, vaskulite, tromboċitopenja, eosinofilja, żieda fir-rata ta' sedimentazzjoni tal-eritroċiti (ESR), artrite u artralġja, urtikarja, fotosensittività, deni, fwawar, dispneja u telqa.

Dijabete mellitus

**** Diġabete mellitus: Pazjenti li qegħdin f'riskju (glukosju waqt is-sawm ta' 5.6 sa 6.9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², trigliċeridi elevati, pressjoni għolja) għandhom jiġu mmonitorjati kemm klinikament kif ukoll biokimikament skont linji gwida nazzjonali.

Żieda fil-livell ta' homocysteine fid-demm

***** FI-istudju FIELD iż-żieda medja fil-livell ta' homocysteine fid-demm f'pazjenti li kienu qed jirċievu kura b'fenofibrate kienet ta' 6.5 μmol/L, u kienet riversibbli meta l-kura b'fenofibrate twaqqfet.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Cholib

Ma hemm l-ebda antidotu speċifiku magħruf. Jekk ikun hemm suspett ta' doża eċċessiva, kura sintomatika u miżuri adegwati ta' appoġġ għandhom jiġu pprovduti kif meħtieġ.

Fenofibrate

Ġew riċevuti biss każijiet aneddotali ta' doża eċċessiva b'fenofibrate. Fil-maġġoranza tal-każijiet l-ebda sintomu ta' doża eċċessiva ma ġie rrapportat. Fenofibrate ma jistax jiġi eliminat permezz tal-emodijalisi.

Simvastatin

Ġew irrapportati ftit każijiet ta' doża eċċessiva b'simvastatin; id-doża massima li ttiehdet kienet ta' 3.6 g. Il-pazjenti kollha rkupraw mingħajr konsegwenzi. Ma hemm l-ebda kura speċifika fil-każ ta' doża eċċessiva. F'dan il-każ, għandhom jiġu adottati miżuri sintomatiċi u ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jimmodifikaw il-lipidi, Inibituri ta' HMG-CoA reductase f'kombinazzjoni ma' sustanzi oħra li jimmodifikaw il-lipidi, Kodiċi ATC: C10BA04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Fenofibrate

Fenofibrate huwa derivat ta' fibric acid li l-effetti tiegħu ta' modifikazzjoni tal-lipidi rrapportati fil-bnedmin huma medjati permezz tal-attivazzjoni ta' Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alpha (PPAR α).

Permezz tal-attivazzjoni ta' PPAR α , fenofibrate jattiva l-produzzjoni ta' lipoprotein lipase u jnaqqas il-produzzjoni tal-apoproteina CIII. L-attivazzjoni tal-PPAR α tinduċi wkoll żieda fis-sintesi tal-apoproteini AI u AII.

Simvastatin

Simvastatin, li huwa lactone inattiv, jiġi idrolizzat fil-fwied fil-forma attiva korrispondenti ta' beta-hydroxyacid li għandha attività qawwija fl-inibizzjoni ta' HMG-CoA reductase (3 hydroxy - 3 methylglutaryl CoA reductase). Din l-enzima tikkatalizza l-konverżjoni ta' HMG-CoA f'mevalonate, pass bikri u li jillimita r-rata tal-*bijosintesi tal-kolesterol*.

Cholib:

Cholib fih fenofibrate u simvastatin, li għandhom modi differenti ta' azzjoni kif deskritt hawn fuq.

Effetti farmakodinamiċi

Fenofibrate

Studji b' fenofibrate fuq frazzjonijiet ta' lipoproteina juru tnaqqis fil-livelli ta' kolesterol-LDL u VLDL (VLDL-C). Livelli ta' HDL-C jiżiedu b' mod frekwenti. It-trigliceridi tal-LDL u VLDL huma mnaqqas. L-effett ġenerali huwa tnaqqis fil-proporzjon ta' lipoproteini ta' densità baxxa u baxxa hafna għal lipoproteini ta' densità għolja.

Fenofibrate għandu wkoll effett urikosuriku li jwassal għal tnaqqis fil-livelli ta' uric acid ta' madwar 25%.

Simvastatin

Intwera li simvastatin jnaqqas kemm konċentrazzjonijiet normali u elevati tal-LDL-C. LDL jiġi fformat minn proteina b' densità baxxa hafna (VLDL) u jiġi kkatabolizzat prinċipalment mir-riċettur b' affinità għolja għal-LDL. Il-mekkaniżmu tal-effett ta' simvastatin li jbaxxi l-LDL jista' jinvolvi kemm it-tnaqqis tal-konċentrazzjoni ta' VLDL-C u l-induzzjoni tar-riċettur LDL, li jwassal għal tnaqqis fil-produzzjoni u zieda fil-kataboliżmu tal-LDL-C. L-Apolipoproteina B tonqos ukoll b' mod sostanzjali matul kura b' simvastatin. Barra minn hekk, simvastatin iżid b' mod moderat l-HDL-C u jnaqqas it-TG fil-plasma. B' riżultat ta' dan it-tibdil, il-proporzjonijiet tat-TC għal HDL-C u tal-LDL-C għal HDL-C jitnaqqsu.

Cholib

L-effetti rispettivi ta' simvastatin u fenofibrate huma kumplimentari.

Effikaċja klinika u sigurtà

Cholib

Fil-programm kliniku saru erba' studji pivotali. B' kollox, 7,583 individwu b' dislipidemija mhallta dahil fuq il-perjodu *run-in* ta' 6 ġimgħat bi statin. Minn dawn, 2,474 individwu magħżula kif ġie ġie, tpoġġew fuq kura ta' 24 ġimgħa, 1,237 individwu rċiew l-għoti flimkien ta' fenofibrate u simvastatin u 1,230 individwu rċiew monoterapija bi statin il-koll mogħtija filgħaxija.

It-tip ta' statin u d-doża użata:

Studju	Run-in ta' 6 ġimgħat ta' Statin	Ġimgħa 0 sa Ġimgħa 12		Ġimgħa 12 sa Ġimgħa 24	
		Monoterapija bi statin	Fenofibrate/Simvastatin f' kombinazzjoni	Monoterapija bi statin	Fenofibrate/Simvastatin f' kombinazzjoni
0501	simvastatin 20 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 20 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg
0502	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg	simvastatin 40 mg
0503	atorvastatin 10 mg	atorvastatin 10 mg	simvastatin 20 mg	atorvastatin 20 mg	simvastatin 40 mg
0504	pravastatin 40 mg	pravastatin 40 mg	simvastatin 20 mg	pravastatin 40 mg	simvastatin 40 mg

Cholib 145/40

Studju 0502 evalwa doża kostanti tal-kombinazzjoni fenofibrate-simvastatin u komparatur ta' statins tul il-perjodu double-blind kollu ta' 24 ġimgħa. Il-kriterju tal-effikaċja primarja kien is-superjorità tal-kombinazzjoni fenofibrate 145 u simvastatin 40 mg meta mqabbel ma' simvastatin 40 mg fuq TG u tnaqqis tal-LDL-C u zieda tal-HDL-C wara 12-il ġimgħa.

Wara 12-il ġimgħa u 24 ġimgħa, il-kombinazzjoni ta' fenofibrate 145 u simvastatin 40 mg (F145/S40) uriet superjorità fuq simvastatin 40 mg (S40) għal tnaqqis tat-TG u zieda tal-HDL-C.

Il-kombinazzjoni F145/S40 uriet superjorità fuq S40 għal tnaqqis ta' LDL-C biss f'24 ġimgħa minn tnaqqis ta' 1.2% addizzjonali mhux sinifikanti ta' LDL-C wara 12-il ġimgħa għal tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 7.2% wara 24 ġimgħa.

Tibdil Perċentwal fit-TG, LDL-C u HDL-C mil-Linja Bażi għal 12 u 24 Ġimgħa				
Kampjun ta' Suġġett ta' Analizi Shiha				
Parametru tal-lipidi (mmol/L)	Feno 145+Simva 40 (N=221)	Simva 40 (N=219)	Tqabbil tal-Kuri *	Valur-p
Wara 12-il ġimgħa	% Tibdil Medju (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
Wara 24 ġimgħa	% Tibdil Medju (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

*Tqabbil tal-Kuri jikkonsisti mid-differenzi bejn il-Medji ta' LS għal Feno 145 + Simva 40 u Simva 40, kif ukoll is-CI ta' 95% korrespondenti.

Ir-riżultati fuq il-parametri bioloġiċi ta' interess wara 24 ġimgħa huma pprezentati fit-tabella hawn taħt.

F145/S40 wera superjorità statistikament sinifikanti fuq il-parametri kollha għajr fuq zieda ta' ApoA1.

ANCOVA (analizi ta' kovarjanza) tat-Tibdil Perċentwali fit-TC, mhux HDL-C, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI u fibrinogen mil-Linja bażi għal 24 Ġimgħa - Kampjun ta' Suġġett ta' Analizi Shiha					
Parametru	Grupp ta' Kura	N	Medja (SD)	Tqabbil tal-Kuri*	Valur-P
TC (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40	213	-4.95 (18.59)	-6.76 (-10.31; -3.20)	<0.001
	Simva 40	203	1.69 (20.45)		
Mhux-HDL-C (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40	213	-7.62 (23.94)	-10.33 (-14.94; -5.72)	<0.001
	Simva 40	203	2.52 (26.42)		
Apo AI (g/l)	Feno 145 + Simva 40	204	5.79 (15.96)	2.34 (-0.32; 4.99)	0.084
	Simva 40	194	4.02 (13.37)		
Apo B (g/l)	Feno 145 + Simva 40	204	-2.95 (21.88)	-9.26 (-13.70; -4.82)	<0.001
	Simva 40	194	6.04 (26.29)		
Apo B/Apo AI	Feno 145 + Simva 40	204	-4.93 (41.66)	-8.29 (-15.18; -1.39)	0.019
	Simva 40	194	3.08 (26.85)		
Fibrinogen* (g/l)	Feno 145 + Simva 40	202	-29 (0.04)	-0.30 (-0.41; -0.19)	<0.001
	Simva 40	192	0.01 (0.05)		

* Tqabbil tal-Kuri jikkonsisti mid-differenzi bejn il-Medji ta' LS għal Fenofibrat 145 + Simvastatin 40 u Simvastatin 40, kif ukoll is-CI ta' 95% korrespondenti. LS (medja tal-'less square') SD (devjazzjoni standard)

Cholib 145/20

Studju 0501 evalwa 2 dozi differenti tal-kombinazzjoni ta' fenofibrat-simvastatin meta mqabbel ma' simvastatin 40 mg għal perjodu double-blind ta' 24 gimgħa. Il-kriterju tal-effikaċja primarja kien is-superjorità tal-kombinazzjoni fenofibrat 145 u simvastatin 20 mg meta mqabbel ma' simvastatin 40 mg dwar it-tnaqqis tat-TG u zieda fl-HDL-C u nuqqas ta' inferjorità għal tnaqqis fl-LDL-C wara 12-il gimgħa.

Tibdil Perċentwali Medju mil-Linja Bażi għal 12-il Gimgħa				
Kampjun ta' Suġġett ta' Analizi Shiha				
Parametru	Fenofibrat 145+Simvastatin 20 (N=493) Medju (SD)	Simvastatin 40 (N=505) Medju (SD)	Tqabbil tal-Kuri*	Valur-P
TG (mmol/l)	-28.20 (37.31)	-4.60 (40.92)	-26.47 (-30.0; -22.78)	<0.001
LDL-C (mmol/l)	-5.64 (23.03)	-10.51 (22.98)	4.75 (2.0; 7.51)	NA
HDL-C (mmol/l)	7.32 (15.84)	1.64 (15.76)	5.76 (3.88; 7.65)	<0.001
TC (mmol/l)	-6.00 (15.98)	-7.56 (15.77)	1.49 (-0.41; 3.38)	0.123
Mhux-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

* Tqabbil tal-Kuri: id-differenza bejn il-Medji ta' LS għal Fenofibrat 145 + Simvastatin 20 u Simvastatin 40, kif ukoll l-intervall ta' fiduċja ta' 95% assoċjat

Wara l-ewwel 12-il gimgħa tal-kura, il-kombinazzjoni ta' fenofibrat 145 mg u simvastatin 20 mg uriet superjorità fuq simvastatin 40 mg għal tnaqqis tat-TG u zieda tal-HDL-C iżda ma ssodisfatx il-kriterji għal nuqqas ta' inferjorità fuq LDL-C. Il-kombinazzjoni ta' fenofibrat 145 mg ma' simvastatin 20 mg uriet superjorità statistikament sinifikanti fuq zieda tal-apoA1 u tnaqqis ta' fibrinogen meta mqabbel ma' simvastatin 40 mg.

Studju ta' sostenn

Il-prova tal-lipidi, Azzjoni għall-Kontroll tar-Riskju Kardjovaskulari fid-Dijabete (ACCORD - Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) kienet studju randomizzat ikkontrollat bi placebo ta' 5,518-il pazjent bid-dijabete mellitus tat-tip 2 li rċevew kura b'fenofibrat flimkien ma' simvastatin. Terapija ta' fenofibrat flimkien ma' simvastatin ma wriet l-ebda differenza sinifikanti meta mqabbla ma' monoterapija b' simvastatin fir-riżultat primarju kompost ta' *infart mijokardijaku* mhux fatali, puplesija mhux fatali, u mwiet kardjovaskulari (proporzjon tal-periklu [HR] 0.92, 95% CI 0.79-1.08, p=0.32; tnaqqis assolut tar-riskju: 0.74%). Fis-sottogrupp speċifikat minn qabel ta' pazjenti b' dislipidemija, definiti bħala daww tal-HDL-C (≤ 34 mg/dl jew 0.88 mmol/L) u l-ogħla tertile tat-TG (≥ 204 mg/dl jew 2.3 mmol/L) fil-linja bażi, terapija b'fenofibrat flimkien ma' simvastatin wriet tnaqqis relattiv ta' 31% meta mqabbla ma' monoterapija b' simvastatin għar-riżultat primarju kompost (proporzjon tal-periklu [HR] 0.69, 95% CI 0.49-0.97, p=0.03; tnaqqis assolut tar-riskju: 4.95%). Analizi oħra ta' sottogrupp speċifikat minn qabel identifikat kura statistikament sinifikanti skont l-interazzjoni tas-sess (p=0.01) li tindika benefiċċju possibbli tal-kura ta' terapija kkombinata fl-irġiel (p=0.037) imma riskju potenzjalment ogħla għar-riżultat primarju fin-nisa li rċevew kura b'terapija kkombinata meta mqabbla ma' monoterapija b' simvastatin (p=0.069). Dan ma kienx osservat fis-sottogrupp imsemmi qabel ta' pazjenti b' dislipidemija imma wkoll ma kien hemm l-ebda evidenza ċara ta' benefiċċju f'nisa b' dislipidemija li rċevew kura b'fenofibrat flimkien ma' simvastatin, u ma setax jiġi eskluż effett potenzjalment ta' ħsara f'dan is-sottogrupp.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'Cholib f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika bid-dislipidemija kkombinata (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-proporzjonijiet tal-medja ġeometrika u 90% CIs għat-tqabbil tal-AUC, AUC(0-t) u C_{max} għal fenofibric acid, simvastatin u simvastatin acid tal-kombinazzjoni tad-doża fissa tal-pillola Cholib 145 mg/40 mg u l-ġhoti flimkien tal-pilloli separati ta' 145 mg fenofibrate u 40 mg simvastatin kif użati fil-programm kliniku, kienu lkoll fi hdn l-intervall ta' bjoekwivalenza ta' 80-125%.

Assorbiment

Il-koncentrazzjonijiet massimi fil-plasma (C_{max}) ta' fenofibrate jseħhu fi żmien 2 sa 4 sigħat wara l-ġhoti orali. Il-koncentrazzjonijiet fil-plasma huma stabbli matul kura kontinwa f'kull individwu.

Fenofibrate ma jdubx fl-ilma u għandu jittiehed mal-ikel sabiex jiffacilita l-assorbiment. L-użu ta' fenofibrate mikronizzat u teknoloġija ta' NanoCrystal[®] għall-formolazzjoni tal-pillola ta' 145 mg fenofibrate jtejjeb l-assorbiment tiegħu.

Għall-kuntrarju ta' formulazzjonijiet precedenti ta' fenofibrate, il-koncentrazzjoni massima fil-plasma u l-espożizzjoni globali ta' din il-formulazzjoni hija indipendenti mit-teħid tal-ikel.

Studju tal-effett tal-ikel li kien jinvolvi l-ġhoti ta' din il-formulazzjoni ta' pilloli ta' 145 mg fenofibrate lil individwi maskili u femminili b'saħħithom taht kundizzjonijiet ta' sawm u ma' ikla b'hafna xaħam indika li l-espożizzjoni (AUC u C_{max}) għal fenofibric acid ma tiġix affettwata mill-ikel.

Għalhekk, fenofibrate f'Cholib jista' jittiehed mal-ikel jew mhux mal-ikel.

Studji kinetici wara l-ġhoti ta' doża unika u wara kura kontinwa wrew li l-medicina ma takkumulax.

Simvastatin huwa lactone inattiv li jiġi faċilment idrolizzat in vivo għal beta-hydroxyacid korrispondenti, inibitur qawwi ta' HMG-CoA reductase. L-idrolisi sseħh prinċipalment fil-fwied; ir-rata ta' idrolisi fil-plasma umana hija baxxa hafna.

Simvastatin jiġi assorbit sew u jgħaddi minn estrazzjoni first-pass estensiva fil-fwied. L-estraxxjoni fil-fwied tiddependi fuq il-fluss tad-demem fil-fwied. Il-fwied huwa s-sit ewlieni ta' azzjoni tal-forma attiva. Id-disponibbiltà tal-beta-hydroxyacid għaċ-ċirkolazzjoni sistemika wara doża orali ta' simvastatin instabet li kienet inqas minn 5% tad-doża. Il-koncentrazzjoni massima fil-plasma ta' inibituri attivi tintlaħaq madwar siegħa-sagħtejn wara l-ġhoti ta' simvastatin. It-teħid konkomittanti tal-ikel ma jaffettwax l-assorbiment.

Il-farmakokinetika ta' doża unika u ta' doži multipli ta' simvastatin wriet li ma kienx hemm akkumulazzjoni tal-prodott medicinali wara doži multipli.

Distribuzzjoni

Fenofibric acid jintrabat sew mal-albumina fil-plasma (aktar minn 99%).

L-irbit ta' simvastatin u l-metabolit attiv tiegħu mal-proteini huwa ta' > 95%.

Bijotrasformazzjoni u Eliminazzjoni

Wara l-ġhoti orali, fenofibrate jiġi idrolizzat malajr permezz ta' esterasi fil-metabolit attiv fenofibric acid. L-ebda fenofibrate mhux mibdul ma jinstab fil-plasma. Fenofibrate mhuwiex substrat għal CYP 3A4. Ma hemm l-ebda metabolizmu mikrosomali epatiku involut.

Il-medicina tiġi eliminata prinċipalment fl-awrina. Prattikament il-medicina kollha tiġi eliminata wara 6 ijiem. Fenofibrate jiġi prinċipalment eliminat fil-forma ta' fenofibric acid u l-konjugat glukuronid tiegħu. F'pazjenti anzjani, it-tneħħija totali apparenti ta' fenofibric acid mill-plasma ma tiġix modifikata.

Studji kinetiċi wara l-ġhoti ta' doża unika u wara kura kontinwa wrew li l-mediċina ma takkumulax. Fenofibric acid ma jiġix eliminat bl-emodijalizi.

Il-medja tal-half-life fil-plasma: il-half-life tal-eliminazzjoni ta' fenofibric acid fil-plasma hija ta' madwar 20 siegħa.

Simvastatin huwa substrat ta' CYP 3A4 u tat-trasportatur tal-effluss BCRP. Simvastatin jittiehed b'mod attiv fl-epatoċiti mit-trasportatur OATP1B1. Il-metaboliti maġġuri ta' simvastatin preżenti fil-plasma umana huma l-beta-hydroxyacid u erba' metaboliti attivi addizzjonali. Wara doża orali ta' simvastatin radjuattiv lill-bnedmin, 13% tar-radjoattività ġiet eliminata fl-awrina u 60% fl-ippurgar fi żmien 96 siegħa. L-ammont irkuprat fl-ippurgar jirrappreżenta l-ekwivalenti tal-prodott mediċinali assorbit eliminat mis-sistema biljari kif ukoll il-prodott mediċinali li ma ġiex assorbit. Wara injezzjoni tal-metabolit beta-hydroxyacid ġol-vina, il-half-life tiegħu kellu medja ta' 1.9 sigħat. Medja ta' 0.3% biss tad-doża ġol-vina kienet eliminata fl-awrina bħala inibituri.

L-effetti ta' ġhoti ripetut ta' fenofibrate fuq il-farmakokinetiċi ta' doża waħda jew ta' aktar minn doża waħda ta' simvastatin ġew investigati f'żewġ studji żgħar (n=12) segwiti minn wiehed ikbar (n= 85) f'individwi b'saħħithom.

Fi studju wiehed, l-AUC ta' simvastatin acid (SVA), metabolit attiv maġġuri ta' simvastatin, tnaqqset bi 42% (90% CI 24%-56%) meta doża waħda ta' simvastatin 40 mg inġhatat ma' ġhotja ripetuta ta' fenofibrate 160 mg. Fl-istudju l-iehor [Bergman et al, 2004] l-ġhoti flimkien ripetut ta' simvastatin 80 mg u fenofibrate 160 mg wassal għal tnaqqis fl-AUC tal-SVA ta' 36% (90% CI 30%-42%). Fl-istudju l-kbir, tnaqqis ta' 21% (90% CI 14%-27%) fl-AUC ta' SVA ġie osservat wara ko-amministrazzjoni ripetuta ta' simvastatin 40 mg u fenofibrate 145 mg filgħaxija. Dan ma kienx ferm differenti mit-tnaqqis ta' 29% (90% CI 22%-35%) fl-AUC ta' SVA osservat meta l-ġhoti flimkien kien 12-il siegħa minn xulxin: simvastatin 40 mg filgħaxija u fenofibrate 145 mg filgħodu.

Il-fatt jekk fenofibrate kellux effett fuq metaboliti attivi oħrajn ta' simvastatin ma ġiex investigat.

Il-mekkaniżmu eżatt ta' interazzjoni mhux magħruf. Fid-dejta klinika disponibbli, l-effett fuq it-tnaqqis tal-LDL-C ma tqiesx li huwa differenti b'mod sinifikanti mill-monoterapija b'simvastatin meta LDL-C ikun kkontrollat fil-ħin tal-bidu tal-kura.

L-ġhoti ripetut ta' simvastatin 40 jew 80 mg, l-oġhla doża reġistrata, ma affettwax il-livelli tal-plasma ta' fenofibric acid fi stat fiss.

Popolazzjonijiet speċjali

Trasportaturi tal-gene SLCO1B1 c.521T>C allele għandhom attività OATP1B1 iktar baxxa. L-espożizzjoni medja (AUC) tal-metabolit attiv prinċipali, simvastatin acid hija 120% f'trasportaturi eterożigoti (CT) ta' C-allele u 221% f'trasportaturi omożigoti (CC) meta mqabbla ma' dik ta' pazjenti li kellhom il-ġenotip l-aktar komuni (TT). Is-C allele għandu frekwenza ta' 18% fil-popolazzjoni Ewropea. F'pazjenti bil-polimorfizmu SLCO1B1, hemm riskju ta' espożizzjoni miżjuda ta' simvastatin, u dan jista' jwassal għal riskju miżjud ta' rabdomijolizi (ara sezzjoni 4.4).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma sar l-ebda studju prekliniku bil-kombinazzjoni tad-doża fissa ta' Cholib.

Fenofibrate

Studji dwar tossiċità akuta ma taw l-ebda informazzjoni rilevanti dwar it-tossiċità speċifika ta' fenofibrate.

Fi studju mhux kliniku li dam għaddej tliet xhur fuq firien b'fenofibric acid li ttiehed b'mod orali, il-metabolit attiv ta' fenofibrate, tossiċità għall-muskoli skeletalli (partikularment dawk b'ammont

kbir ta' mijofibri tat-tip I u b'ossidazzjoni baxxa) u deġenerazzjoni kardijaka, anemija u tnaqqis fil-piż tal-ġisem deheru f'livelli ta' espożizzjoni ta' ≥ 50 darba l-espożizzjoni umana għat-tossicità skeletal u > 15 -il darba għall-kardjomijotossicità.

Ulċeri u erożjonijiet riversibbli fil-passaġġ gastro-intestinali seħħew fil-klieb li rċevew kura fuq 3 xhur f'espożizzjonijiet madwar 7 darbiet l-AUC klinika.

Studji dwar il-mutaġenicità ta' fenofibrate kienu negattivi.

Fi studji dwar il-karċinoġenicità, fil-firien u l-ġrieden instabu tumuri fil-fwied, li huma attribwibbli għall-proliferazzjoni ta' peroxisome. Dan it-tibdil huwa speċifiku għall-animali gerriema u ma ġewx osservati fi speċi oħra f'livelli komparabbli tad-doża. Dan mhuwiex rilevanti għall-użu terapewtiku fil-bnedmin.

Studji fuq il-ġrieden, firien u fniek ma wrew l-ebda effett teratoġeniku. Effetti embrijotossiċi kienu osservati f'doži fil-firxa ta' tossicità materna. F'doži għoljin kien osservat titwil tal-perjodu ta' gestazzjoni u diffikultajiet waqt il-ħlas.

Fi studji mhux kliniċi dwar it-tossicità fuq is-sistema riproduttiva li saru b'fenofibrate ma nstab l-ebda effett fuq il-fertilità. Madankollu kienu osservati ipospermja u vakulazzjoni testikulari riversibbli u immaturità tal-ovarji fi studji ta' tossicità b'doži ripetuti b'fenofibric acid fil-klieb zġħar.

Simvastatin

Abbażi ta' studji konvenzjonali fuq l-animali dwar il-farmakodinamika, tossicità b'doži ripetuti, ġenotossicità u karċinoġenicità, ma hemmx riskji oħra għall-pazjent li jistgħu jiġu mistennija minhabba l-mekkanizmu farmakoloġiku. Fl-ogħla doži ttollerati kemm fil-firien kif ukoll fil-fniek, simvastatin ma pproduċa l-ebda malformazzjoni fetali, u ma kellu l-ebda effetti fuq il-fertilità, il-funzjoni riproduttiva jew l-żvilupp wara t-twelid.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

Butylhydroxyanisole (E320)
Lactose monohydrate
Sodium laurilsulfate
Starch, pregelatinised (maize)
Docusate sodium
Sucrose
Citric acid monohydrate (E330)
Hympromellose (E464)
Crospovidone (E1202)
Magnesium stearate (E572)
Silicified microcrystalline cellulose (magħmul minn cellulose, microcrystalline u silica, colloidal anhydrous)
Ascorbic acid (E300)

Kisja ta' barra:

Poly (vinyl alcohol), parzjalment idrolizzat (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Talc (E553b)
Lecithin (derivata mill-fażola tas-soja (E322))
Xanthan gum (E415)

Iron oxide aħmar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen f' temperatura taħt it-30°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji Alu/Alu

Daqsijiet tal-pakkett: 10,30 u 90 pilloli miksijin b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ireland

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/866/003-004

EU/1/13/866/006

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26^{ta'} Awissu 2013

Data tal-aħħar tiġdid: 16^{ta'} Mejju 2018

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

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

Il-fuljett tal-packet stampat tal-prodott mediċinali għandu jiddikjara l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għar-rilaxx tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien sitt xhur wara l-awtorizzazzjoni. Sussegwentement, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jipprezenta PSURs għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fil-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Cholib 145 mg/20 mg pilloli miksijin b'rita
fenofibrate/simvastatin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 145 mg ta' fenofibrate u 20 mg ta' simvastatin

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih: lactose, sucrose, lecithin (miksub mil-fażola tas-soja (E322)), sunset yellow FCF (E110).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pilloli miksijin b'rita
30 pillola miksijin b'rita
90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen f' temperatura taht 30°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ireland

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/866/001 10 pilloli miksijin b'rita
EU/1/13/866/002 30 pillola miksija b'rita
EU/1/13/866/005 90 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Cholib 145 mg/20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

<PC: {numru} [kodiċi tal-prodott]
SN: {numru} [numru tas-serje]
NN: {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni għall-prodott mediċinali]>

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Cholib 145 mg/20 mg pilloli
fenofibrate/simvastatin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Cholib 145 mg/40 mg pilloli miksijin b'rita
fenofibrate/simvastatin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 145 mg ta' fenofibrate u 40 mg ta' simvastatin

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih: lactose, sucrose, lecithin (miksib mil-fażola tas-soja (E322))

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pilloli miksijin b'rita
30 pillola miksijin b'rita
90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen f' temperatura taht 30°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin

IRELAND12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/866/003 10 pilloli miksijin b'rita
EU/1/13/866/004 30 pillola miksija b'rita
EU/1/13/866/006 90 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Cholib 145 mg/40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

<PC: {numru} [kodiċi tal-prodott]

SN: {numru} [numru tas-serje]

NN: {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni għall-prodott mediċinali]>

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Cholib 145 mg/40 mg pilloli
fenofibrate/simvastatin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatrix

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Cholib 145 mg/20 mg pilloli miksijin b'rita

fenofibrate/simvastatin

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Cholib u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Cholib
3. Kif għandek tiehu Cholib
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Cholib
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Cholib u għalxiex jintuża

Cholib fih żewġ sustanzi attivi differenti: fenofibrate (li jappartjeni għall-grupp imsejjah 'fibrati') u simvastatin (li jappartjeni għall-grupp imsejjah 'statins'). It-tnejn jintużaw sabiex ibaxxu l-livelli tal-kolesterol totali, il-kolesterol il-“ħażin” (kolesterol LDL), u sustanzi mxaħħmin imsejhin trigliċeridi fid-demm. Barra minn hekk, it-tnejn iżidu l-livelli ta' kolesterol it-“tajjeb” (kolesterol HDL).

X'għandi nkun naf dwar il-kolesterol u t-trigliċeridi?

Il-kolesterol huwa wiehed mill-bosta xaħmijiet li hemm fid-demm tiegħek. Il-kolesterol totali tiegħek huwa magħmul prinċipalment minn kolesterol LDL u kolesterol HDL.

Il-kolesterol LDL ta' spiss jissejjah kolesterol 'ħażin' minħabba li jista' jakkumula fil-ħitan tal-arterji tiegħek u jiffirma kisja. Maż-żmien, din il-kisja akkumulata tista' twassal għall-imblukkar tal-arterji tiegħek.

Il-kolesterol HDL spiss jissejjah kolesterol 'tajjeb' minħabba li jgħin fil-prevenzjoni tal-akkumulazzjoni tal-kolesterol il-“ħażin” fl-arterji u minħabba li jgħin fil-protezzjoni kontra l-mard tal-qalb.

It-trigliċeridi huma xaħm iehor fid-demm tiegħek. Jistgħu jżidu r-riskju tiegħek li jkollok problemi tal-qalb.

F'ħafna min-nies, għall-ewwel ma jkun hemm ebda sinjal ta' problemi bil-kolesterol jew bit-trigliċeridi. It-tabib tiegħek jista' jkejje il-lipidi tiegħek b'test tad-demm sempliċi. Żur it-tabib tiegħek regolarment sabiex iżżomm rendikont tal-livell tal-lipidi tiegħek.

Cholib jintuża fl-adulti b'riskju għoli ta' problemi bħal attakk tal-qalb u puplesija li għandhom livelli għoljin fid-demm ta' 2 tipi ta' xaħm (trigliċeridi u kolesterol LDL). Jingħata sabiex ibaxxi

t-trigliceridi u jżid il-kolesterol it-tajjeb (kolesterol HDL) f'pazjenti li l-kolesterol il-ħażin (kolesterol LDL) tagħhom ikun diġà kkontrollat b'simvastatin waħdu f'doża ta' 20 mg.

Matul il-kura b'Cholib, għandek tkompli dieta b'ammont baxx ta' xaħam jew miżuri oħrajn (eż. eżerċizzju, tnaqqis fil-piż).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Cholib

Tiħux Cholib jekk:

- Inti allergiku għal fenofibrate jew simvastatin jew għal xi sustanza oħra ta' Cholib (elenkati fis-sezzjoni 6)
- Inti allergiku għal karawett, żejt tal-arakis, leċitina tas-soja jew sustanza relatata
- Waqt li tkun qed tieħu mediċini oħrajn, kellek reazzjoni allergika jew ħsara fil-ġilda minn daww tax-xemx jew daww UV (dawn il-mediċini jinkludu fibrati u mediċina anti-infjammatorja msejha "ketoprofen")
- Għandek problema bil-fwied jew bil-marrara
- Għandek pankreatite (frixja infjammata li tikkawża uġiġħ addominali), li mhijiex ikkawżata minn livelli għoljin ta' xaħam fid-demm
- Għandek problemi moderati jew severi bil-kliewi
- Għandek passat mediku ta' problemi muskolari matul il-kura biex tbaxxi l-livell ta' xaħmijiet fid-demm jew bis-sustanzi attivi f'din il-mediċina, jew bi statins oħrajn (bħal atorvastatin, pravastatin jew rosuvastatin) jew fibrati (bħal bezafibrate jew gemfibrozil)
- Inti diġà qed tieħu dawn il-mediċini li ġejjin:
 - o danazol (ormon magħmul mill-bniedem użat għall-kura ta' endometrijozi)
 - o ciclosporin (mediċina li spiss tintuża f'pazjenti ta' trapijant tal-organi)
 - o itraconazole, ketoconazole, fluconazole jew posaconazole (mediċini għal infezzjonijiet fungali)
 - o Inibituri tal-protease tal-HIV bħal indinavir, nelfinavir, ritonavir u saquinavir (mediċini użati għal infezzjoni bl-HIV u AIDS)
 - o Cobicistat (mediċina użata għal infezzjoni tal-HIV)
 - o glecaprevir jew pibrentasvir (jintużaw għall-kura ta' infezzjoni bil-virus tal-epatite C)
 - o erythromycin, clarithromycin, jew telithromycin (mediċini għal infezzjonijiet batterjali)
 - o nefazodone (mediċina għad-depressjoni)
- Inti diġà qed tiġi kkurat/a u ser tkompli tiġi kkurat/a bi:
 - o fibrat (eż. gemfibrozil)
 - o statin (mediċini li jbaxxu l-livelli ta' xaħmijiet fid-demm, eż. simvastatin, atorvastatin)
- Għandek inqas minn 18-il sena
- Inti tqila jew qed tredda'

Tiħux Cholib jekk kwalunkwe kundizzjoni minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk m'intix ċert/a.

Twissijiet u prekawzjonijiet:

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Cholib jekk:

- għandek glandola tat-tirojde li taħdem bil-mod (ipotirojdiżmu)
- se ssirlek xi operazzjoni. Jaf tkun teħtieġ li tieqaf tieħu Cholib għal żmien qasir.
- tixrob ammonti kbar ta' alkohol (aktar minn 21 unità (210 mL) fil-ġimgħa ta' alkohol pur)
- ikollok uġiġħ fis-sider u tħossok bla nifs. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' embolu fil-pulmun (emboliżmu pulmonari)
- għandek mard sever tal-pulmun
- għandek mard tal-kliewi

- inti jew membru tal-familja mill-qrib tiegħek għandkom problema fil-muskoli li tintiret fil-familja
- inti qed tieħu, jew matul dawn l-aħħar 7 ijiem ħadt jew ingħatajt mediċina msejħa fusidic acid (mediċina għal infezzjoni batterjali)
- inti qed tieħu aġenti antivirali tal-epatite Ċ bħal elbasvir jew grazoprevir (jintużaw għall-kura ta' infezzjoni bil-virus talepatite Ċ)
- għandek jew kellek myasthenia (marda b'dgħjufija ġenerali fil-muskoli inklużi f'xi każijiet muskoli użati meta tieħu n-nifs), jew myasthenia okulari (marda li tikkawża dgħjufija fil-muskoli ta' l-għajnejn) peress li statins jistgħu kultant jaggravaw il-kundizzjoni jew iwasslu għall-okkorrenza ta' myasthenia (ara sezzjoni 4)

Jekk xi punt minn ta' hawn fuq japplika għalik, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Cholib. Iċċekkja mat-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk m'intix ċert/a.

Kellem ukoll lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk ikollok dgħjufija tal-muskoli li tkun konstanti. Jistgħu jkunu meħtieġa testijiet u mediċini addizzjonali għad-dijanostikar u t-trattament tagħha.

It-tabib tiegħek għandu jagħmillek test tad-demem qabel ma tibda tieħu Cholib. Dan jagħmlu biex jiċċekkja kemm il-fwied tiegħek qiegħed jaħdem sew.

It-tabib tiegħek jaf ikun irid ukoll jagħmillek testijiet tad-demem biex jiċċekkja kemm il-fwied tiegħek qiegħed jaħdem sew wara li tibda tieħu Cholib.

Meta tkun qed tieħu din il-mediċina, it-tabib tiegħek se jimmonitorjak mill-qrib jekk tbatu bid-dijabete jew tinsab f'riskju li tiżviluppa d-dijabete. X'aktarx li tkun f'riskju li tiżviluppa d-dijabete jekk ikollok livelli għoljin ta' zokkor u xahmijiet fid-demem tiegħek, ikollok piż żejjed u jkollok pressjoni tad-demem għolja.

It-tabib tiegħek jista' jagħmel test tad-demem biex jiċċekkja l-muskoli tiegħek qabel u wara tibda l-kura.

Tfal u adolexxenti

Cholib ma għandux jingħata lil tfal u adolexxenti (li jkollhom inqas minn 18-il sena).

Mediċini oħra u Cholib:

Huwa partikolarment importanti li tgħid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra. Dan jikkonċerna wkoll mediċini miksubin mingħajr riċetta ta' tabib inkluż mediċini erbali.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini:

- o danazol (ormon magħmul mill-bniedem użat għall-kura ta' endometrijozi)
- o ciclosporin (mediċina li spiss tintuża f'pazjenti ta' trapjant tal-organi)
- o itraconazole, ketoconazole, fluconazole jew posaconazole (mediċini għal infezzjonijiet fungali)
- o Inibituri tal-protease tal-HIV bħal indinavir, nelfinavir, ritonavir u saquinavir (mediċini użati għal infezzjoni tal-HIV u AIDS)
- o Cobicistat (mediċina użata għal infezzjoni tal-HIV)
- o glecaprevir jew pibrentasvir (jintużaw għall-kura ta' infezzjoni bil-virus tal-epatite Ċ)
- o erythromycin, clarithromycin, jew telithromycin (mediċini għal infezzjonijiet batterjali)
- o nefazodone (mediċina għad-depressjoni)
- o fibrat (eż. fenofibrate, gemfibrozil)
- o statin (eż. simvastatin, atorvastatin)

Tiħux Cholib jekk xi punt minn ta' hawn fuq japplika għalik. Iċċekkja mat-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk m'intix ċert/a.

B'mod partikolari għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-mediċini li ġejjin (jekk tieħu Cholib ma' kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini, tista' żżid ir-riskju ta' problemi fil-muskoli):

- doži għoljin ta' mill-inqas gramma kuljum ta' Niacin (nicotinic acid) jew kura li jkun fiha Niacin (mediċina biex jitbaxxew il-livelli ta' xaħam fid-demm)
- colchicine (mediċina użata biex tikkura l-gotta)

Tiħux fusidic acid (mediċina għal infezzjonijiet batterjali) waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina.

Minbarra l-mediċini elenkati preċedentement, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tkun qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:

- antikoagulanti bħal warfarina, fluindione, phenprocoumone jew acenocoumarol (mediċini li jipprevjenu l-emboli tad-demm)
- pioglitazone (klassi partikolari ta' mediċini għall-kura tad-dijabete)
- rifampicin (mediċina użata biex tikkura t-tuberkulozi)
- elbasvir jew grazoprevir (jintużaw għall-kura ta' infezzjoni bil-virus tal-epatite Ċ)

Jekk xi punt minn ta' hawn fuq japplika għalik, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Cholib. Iċċekkja mat-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk m'intix ċert/a.

Cholib ma' ikel u xorb

Il-meraq tal-grejpfrut fih komponent wieħed jew aktar li jbiddu l-mod li bih il-ġisem juża Cholib. Tikkunsmax meraq tal-grejpfrut ma' Cholib, għaliex dan jista' jżid ir-riskju tiegħek ta' problemi fil-muskoli.

Tqala u treddiġħ

- Tiħux Cholib jekk inti tqila, qiegħda tipprova toħroġ tqila jew taħseb li inti tqila. Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qiegħda tieħu Cholib, waqqfu minnufih u ikkuntattja lit-tabib tiegħek.
- Tiħux Cholib jekk qiegħda tredda' jew qiegħda tippjana li tredda lit-tarbija tiegħek, għaliex mhux magħruf jekk il-mediċina tgħaddix fil-ħalib tas-sider.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni:

Cholib mhux mistenni li jaffettwa l-ħila tiegħek li ssuq jew li tuża għodda jew magni. Madankollu, wieħed irid iqis li hemm xi nies li jistordu wara li jieħdu Cholib.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Cholib

Cholib fih: tipi ta' zokkrijiet imsejha lactose u sucrose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Cholib fih leċitina tas-soja. Jekk inti allergiku/a għall-karawett, żejt tas-soja jew żejt tal-arakis, tużax Cholib.

Cholib fih sunset yellow FCF (E110) li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

3. Kif għandek tiehu Cholib

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek se jiddetermina l-qawwa xierqa għalik, skont il-kundizzjoni tiegħek, il-kura attwali tiegħek u l-istatus ta' riskju personali tiegħek.

Id-doża li ssoltu tingħata hija pillola waħda kuljum.

Tista' tiehu Cholib mal-ikel jew waħdu.

Ibla' l-pillola ma' tazza ilma.

Ma għandekx tfarrak jew tomgħod il-pillola.

Għandek tkompli b'dieta baxxa fix-xaħam jew b'mizuri ohra (eż eżercizzju, tnaqqis fil-piż) waqt li tiehu Cholib.

Jekk tiehu Cholib aktar milli suppost

Jekk ħadt aktar Cholib milli suppost jew jekk xi ħaddiehor ħa l-medicina tiegħek, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jew ikkuntattja l-eqreb sptar tiegħek.

Jekk tinsa tiehu Cholib

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu. L-għada hu l-pillola li jmiss fil-ħin regolari tiegħek. Jekk int inkwetat/a dwar dan, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina ohra, Cholib jista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

- Uġiġh, sensitività, jew dgħjufija fil-muskoli mhux mistennija jistgħu jkunu sinjal ta' deterjorament tal-muskoli. Għalhekk jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjament jekk ikollok dawn is-sintomi. Dan minħabba li f'okkażjonijiet rari, kien hemm każijiet ta' problemi serji fil-muskoli inkluż deterjorament tal-muskoli li jirriżulta fi ħsara fil-kliewi, u kien hemm każijiet rari ta' mwiet. Meta mqabbel ma' fibrati jew statini waħedhom, ir-riskju ta' uġiġh fil-muskoli jiżdied meta tiehu dawn il-medicini flimkien, bħal f'Cholib. Huwa oghla f'pazjenti nisa jew f'dawk li għandhom aktar minn 65 sena.

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekondarji serji li ġejjin meta kienu qegħdin jiehdu fenofibrate jew simvastatin (żewġ sustanzi attivi f'Cholib):

- reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (allergiċi) inklużi: nefha fil-wiċċ, fl-ilsien u fil-gerżuma li tista' tikkawża diffikultà fit-teħid tan-nifs (angjoedima) (rari)
- reazzjoni allergika serja li tikkawża diffikultà fit-teħid tan-nifs jew sturdament (anafilassi) (rari ħafna)
- reazzjoni ipersensittiva għal Cholib b'sintomi bħal: uġiġh jew infjammazzjoni fil-ġogi, infjammazzjoni tal-vini, tbenġil mhux normali, bzieżaq fuq il-ġilda u nefha, ħorriqija, sensitività tal-ġilda għax-xemx, deni, fwawar, qtugħ ta' nifs u li thossok ma tiflaħx, stampa ta' marda simili għal-lupus (inkluż raxx, disturbu fil-ġogi, u effetti fuq iċ-ċelloli tad-demem bojod)
- bugħawwieġ jew uġiġh fil-muskoli, muskoli sensitivi jew dgħajfa, tiċrit tal-muskoli - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni jew deterjorament tal-muskoli, li jistgħu jikkawżaw dannu fil-kliewi jew saħansitra mewt
- uġiġh fl-istonku - dan jista' jkun sinjal li l-frixa tiegħek hija infjammata (pankreatite)
- uġiġh fis-sider u thossok bla nifs - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' embolu tad-demem fil-pulmun (embolizmu pulmonari)

- uġiġh, ħmura jew nefha fis-saqajn - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' embolu tad-demmm fir-rigġel (trombozi tal-vini fil-fond)
- sfurija tal-ġilda u tal-abjad tal-ġhajnejn (suffejra), jew zieda fl-enzimi tal-fwied - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' fwied infjammatt (epatite u insuffiċjenza epatika)
- zieda fis-sensittività tal-ġilda tiegħek għad-dawl tax-xemx, il-lampi għax-xemx u s-sunbeds
- raxx li jista' jseħħ fuq il-ġilda jew feriti fil-ħalq (eruzzjoni tal-likenojd minħabba l-mediċina)

Jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji serji elenkati hawn fuq, tibqax tiegħu Cholib u għid lit-tabib tiegħek immedjatament jew mur l-emergenza tal-eqreb sptar tiegħek – jaf ikollok bżonn kura medika urġenti.

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekondarji li ġejjin waqt li kienu qeġdin jiehdu Cholib, fenofibrate jew simvastatin:

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- Zieda fil-livell ta' "kreatinina" fid-demmm (sustanza li titneħħa mill-kliewi)
- Zieda fil-livelli ta' "homocysteine" fid-demmm (wisq minn dan l-aċidu amminiku fid-demmm huwa relatat ma' riskju oġħla ta' mard tal-qalb koronarju, puplesija u mard vaskulari periferiku, għalkemm ma gietx stabbilita rabta kawżali)

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- zieda fl-għadd ta' plejtlits fid-demmm
- zidiet fit-testijiet tad-demmm tal-funzjoni tal-fwied (transaminases)
- disturbi diġestivi (uġiġh fl-istonku, dardir, rimettar, dijarea u gass)
- infezzjoni tal-passaġġ respiratorju ta' fuq

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- problemi fil-muskoli
- ġebbla fil-marrara
- raxx, ħakk, irqajja' ħomor fuq il-ġilda
- uġiġh ta' ras
- diffikultajiet sesswali

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000):

- għadd baxx ta' ċelluli ħomor fid-demmm (anemija)
- tnmnim jew dgħjufija fid-dirġajn u s-saqajn
- konfużjoni
- tħossok stordut/a
- tħossok eżawrit/a (astenia)
- zieda fl-"urea" - prodott mill-kliewi - murija fit-testijiet
- zieda fil-"gamma glutamyltransferase" - prodott mill-fwied - murija fit-testijiet
- zieda fl-"alkaline phosphatase" - prodotta mis-sistema biljari - murija fit-testijiet
- zieda fil-"creatine phosphokinase" - prodott mill-muskolu - murija fit-testijiet
- tnaqqis fl-emoglobina (li ġġorr l-ossigenu fid-demmm) u fiċ-ċelluli l-bojod tad-demmm - murija fit-testijiet
- diffikultà biex torqod
- memorja ħażina jew telf ta' memorja
- telf ta' xagħar
- stitikezza
- dispepsja
- vista mċajpra, indeboliment tal-vista

Effetti sekondarji rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000):

- ġinekomastja (tkabbir tas-sider fl-irġiel)

Kienu rrapportati wkoll l-effetti sekondarji li ġejjin, iżda l-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli (frekwenza mhux magħrufa):

- raxx allergiku sever tal-ġilda bi bżieċaq
- kumplikazzjonijiet marbuta mal-ġebbla fil-marrara bħal kolika minħabba ġebbla fil-kanal biljari, infezzjoni tal-kanali biljari jew tal-bużżieqa tal-marrara
- Dijabete mellitus
- disfunzjoni erettili
- tħossok imdejjaq
- disturbi fl-irqad fosthom inkubi
- mard speċifiku tal-pulmun b' diffikultajiet fin-nifs (imsejha mard interstizjali tal-pulmun)
- Dgħjufija tal-muskoli li hija kostanti
- zieda fil-“glycosylated haemoglobin” u l-livelli ta' glukożju fid-demem - markaturi ta' kontroll tal-glukożju fid-demem fid-dijabete mellitus - murija fit-testijiet
- myasthenia gravis (marda li tikkawża dgħjufija ġenerali fil-muskoli inkluż f'xi każijiet muskoli użati meta tiehu n-nifs). Mijastenja okulari (marda li tikkawża dgħjufija fil-muskoli tal-ġhajnejn). Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok dgħjufija f'dirgħajk jew riġlejk li tmur għall-aġħar wara perjodi ta' attività, vista doppja jew għajnejn imdendlin, diffikultà biex tibla', jew qtugħ ta' nifs.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Cholib

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna jew il-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen f' temperatura taħt 30°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Cholib

Is-sustanzi attivi huma fenofibrate u simvastatin. Kull pillola fiha 145 mg ta' fenofibrate u 20 mg ta' simvastatin.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Is-sustanzi l-oħra huma:

Qalba tal-pillola:

Butylhydroxyanisole (E320), lactose monohydrate, sodium laurilsulfate, starch, pregelatinised (maize), docusate sodium, sucrose, citric acid monohydrate (E330), hypromellose (E464), crospovidone (E1202), magnesium stearate (E572), silicified microcrystalline cellulose (magħmul minn cellulose, microcrystalline u silica, colloidal anhydrous), ascorbic acid (E300).

Kisja b'rita:

Poly (vinyl alcohol), partially hydrolysed (E1203), titanium dioxide (E171), talc (E553b), lecithin (derived from soya bean (E322)), xanthan gum (E415), iron oxide red (E172), iron oxide yellow (E172), sunset yellow FCF (E110).

Kif jidher Cholib u l-kontenut tal-pakkett

Pillola miksija b'rita, ovali, bikonvessa, ta' lewn kannella, bi xfar ġejjin għat-tond u b'145/20 fuq naħa waħda. Id-dimensjonijiet tad-dijametru huma ta' madwar 19.3 x 9.3 mm u l-piż tal-pillola huwa ta' madwar 734 mg

Il-pilloli jigu f'kaxex tal-kartun b'folji li fihom 10,30 jew 90 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Manifattur:

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

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq:

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: + 431 416 2418

Česká republika

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

Italia

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

Polska

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

Danmark

Viatrix ApS
Tlf. +45 28 11 69 32

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Portugal

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
(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

Lietuva

Slovenija

Viatrix OÜ Tel: + 372 6363052

Viatrix UAB
Tel: +370 52 051 288

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

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ.: +30 2100 100 002

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix
Tel/Tél: + 32 2 658 6100

Slovenská republika

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

España

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

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft
Tel: +36 1 465 2100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

France

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

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: +35621 22 01 74

Sverige

ViatrixAB
Tel: +46 8 630 19 00

Hrvatska

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

Nederland

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Ltd
Tel: +353 18711600

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Cholib 145 mg/40 mg pilloli miksijin b'rita

fenofibrate/simvastatin

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Cholib u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Cholib
3. Kif għandek tiehu Cholib
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Cholib
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Cholib u għalxiex jintuża

Cholib fih żewġ sustanzi attivi differenti: fenofibrate (li jappartjeni għall-grupp imsejjah 'fibrati') u simvastatin (li jappartjeni għall-grupp imsejjah 'statins'). It-tnejn jintużaw sabiex ibaxxu l-livelli tal-kolesterol totali, il-kolesterol il-“ħażin” (kolesterol LDL), u sustanzi mxaħħmin imsejhin trigliċeridi fid-demm. Barra minn hekk, it-tnejn iżidu l-livelli ta' kolesterol it-“tajjeb” (kolesterol HDL).

X'għandi nkun naf dwar il-kolesterol u t-trigliċeridi?

Il-kolesterol huwa wiehed mill-bosta xaħmijiet li hemm fid-demm tiegħek. Il-kolesterol totali tiegħek huwa magħmul prinċipalment minn kolesterol LDL u kolesterol HDL.

Il-kolesterol LDL ta' spiss jissejjah kolesterol 'ħażin' minħabba li jista' jakkumula fil-ħitan tal-arterji tiegħek u jiffirma kisja. Maż-żmien, din il-kisja akkumulata tista' twassal għall-imblukkar tal-arterji tiegħek.

Il-kolesterol HDL spiss jissejjah kolesterol 'tajjeb' minħabba li jgħin fil-prevenzjoni tal-akkumulazzjoni tal-kolesterol il-“ħażin” fl-arterji u minħabba li jgħin fil-protezzjoni kontra l-mard tal-qalb.

It-trigliċeridi huma xaħam ieħor fid-demm tiegħek. Jistgħu jżidu r-riskju tiegħek li jkollok problemi tal-qalb.

F'ħafna min-nies, għall-ewwel ma jkun hemm ebda sinjal ta' problemi bil-kolesterol jew bit-trigliċeridi. It-tabib tiegħek jista' jkejje il-lipidi tiegħek b'test tad-demm sempliċi. Żur it-tabib tiegħek regolarment sabiex iżżomm rendikont tal-livell tal-lipidi tiegħek.

Cholib jintuża fl-adulti b'riskju għoli ta' problemi bħal attakk tal-qalb u puplesija li għandhom livelli għoljin fid-demm ta' 2 tipi ta' xaħam (trigliċeridi u kolesterol LDL). Jingħata sabiex ibaxxi

t-trigliceridi u jżid il-kolesterol it-tajjeb (kolesterol HDL) f'pazjenti li l-kolesterol il-ħażin (kolesterol LDL) tagħhom ikun diġà kkontrollat b'simvastatin waħdu f'doża ta' 40 mg.

Matul kura b'Cholib, għandek tkompli dieta b'ammont baxx ta' xaħam jew miżuri oħrajn (eż. eżerċizzju, tnaqqis fil-piż).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Cholib

Tiħux Cholib jekk:

- Inti allergiku għal fenofibrate jew simvastatin jew għal xi sustanza oħra ta' Cholib (elenkati fis-sezzjoni 6)
- Inti allergiku għal karawett, żejt tal-arakis, leċitina tas-soja jew sustanza relatata. Waqt li tkun qed tieħu mediċini oħrajn, kellek reazzjoni allergika jew ħsara fil-ġilda minn dawl tax-xemx jew dawl UV (dawn il-mediċini jinkludu fibrati u mediċina anti-infjammatorja msejha "ketoprofen")
- Għandek problema bil-fwied jew bil-marrara
- Għandek pankreatite (frixja infjammata li tikkawża uġiġħ addominali), *li mhijiex ikkawżata minn livelli għoljin ta' xaħam fid-demm*
- Għandek problemi moderati jew severi bil-kliewi
- Għandek passat mediku ta' problemi muskolari matul kura biex tbaxxi l-livell ta' xaħmijiet fid-demm jew bis-sustanzi attivi f'din il-mediċina, jew bi statins oħrajn (bħal atorvastatin, pravastatin jew rosuvastatin) jew fibrati (bħal bezafibrate jew gemfibrozil)
- Inti diġà qed tieħu dawn il-mediċini li ġejjin:
 - o danazol (ormon magħmul mill-bniedem użat għall-kura ta' endometrijozi)
 - o ciclosporin (mediċina li spiss tintuża f'pazjenti ta' trapjant tal-organi)
 - o itraconazole, ketoconazole, fluconazole jew posaconazole (mediċini għal infezzjonijiet fungali)
 - o Inibituri tal-protease tal-HIV bħal indinavir, nelfinavir, ritonavir u saquinavir (mediċini użati għal infezzjoni bl-HIV u AIDS)
 - o Cobicistat (mediċina użata għal infezzjoni tal-HIV)
 - o erythromycin, clarithromycin, jew telithromycin (mediċini għal infezzjonijiet batterjali)
 - o nefazodone (mediċina għad-depressjoni)
 - o amiodarone (mediċina għal taħbit tal-qalb irregolari) jew verapamil (mediċina għal pressjoni tad-demm għolja, uġiġħ fis-sider assoċjat ma' mard tal-qalb, jew kundizzjonijiet tal-qalb oħrajn)
 - o aġenti antivirali tal-epatite C bħal elbasvir, grazoprevir, glecaprevir jew pibrentasvir (jintużaw għall-kura ta' infezzjoni bil-virus tal-epatite C)
- Inti diġà qed tiġi kkurat/a u ser tkompli tiġi kkurat/a bi:
 - o fibrat (eż. gemfibrozil)
 - o statin (mediċini li jbaxxu l-livelli ta' xaħmijiet fid-demm, eż. simvastatin, atorvastatin)
- Għandek inqas minn 18-il sena
- Inti tqila jew qed tredda'

Tiħux Cholib jekk kwalunkwe kundizzjoni minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk m'intix ċert/a.

Twissijiet u prekawzjonijiet:

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Cholib jekk:

- għandek glandola tat-tirojde li taħdem bil-mod (ipotiroidiżmu)
- se ssirlek xi operazzjoni. Jaf tkun teħtieġ li tieqaf tieħu Cholib għal żmien qasir.
- tixrob ammonti kbar ta' alkoħol (aktar minn 21 unità (210 mL) fil-ġimgħa ta' alkoħol pur)
- ikollok uġiġħ fis-sider u thossok bla nifs. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' embolu fil-pulmun (emboliżmu pulmonari)

- għandek mard sever tal-pulmun
- għandek mard tal-kliewi
- inti jew membru tal-familja mill-qrib tiegħek għandkom problema fil-muskoli li tintiret fil-familja
- inti qed tieħu, jew matul dawn l-aħħar 7 ijiem ħadt jew ingħatajt medicina msejha fusidic acid (medicina għal infezzjoni batterjali)
- inti qed tieħu aġenti antivirali tal-epatite Ċ bħal elbasvir jew grazoprevir (jintużaw għall-kura ta' infezzjoni bil-virus tal-epatite Ċ)
- għandek jew kellek myasthenia (marda b'dgħjufija ġenerali tal-muskoli inkluż f'xi każijiet muskoli użati meta tieħu n-nifs), jew myasthenia okulari (marda li tikkawża dgħjufija fil-muskoli ta' l-għajnejn) peress li l-istatini jistgħu xi kultant jaggravaw il-kundizzjoni jew iwasslu għall-okkorrenza ta' mijastenja (ara sezzjoni 4).

Jekk xi punt minn ta' hawn fuq japplika għalik, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Cholib. Iċċekkja mat-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk m'intix ċert/a.

Kellem ukoll lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk ikollok dgħjufija tal-muskoli li tkun konstanti. Jistgħu jkunu meħtieġa testijiet u medicini addizzjonali għad-dijanostikar u t-trattament tagħha.

It-tabib tiegħek għandu jagħmillek test tad-demem qabel ma tibda tieħu Cholib. Dan jagħmlu biex jiċċekkja kemm il-fwied tiegħek qiegħed jaħdem sew.

It-tabib tiegħek jaf ikun irid ukoll jagħmillek testijiet tad-demem biex jiċċekkja kemm il-fwied tiegħek qiegħed jaħdem sew wara li tibda tieħu Cholib.

Meta tkun qed tieħu din il-medicina, it-tabib tiegħek se jimmonitorjak mill-qrib jekk tbat bid-dijabete jew tinsab f'riskju li tiżviluppa d-dijabete. X'aktarx li tkun f'riskju li tiżviluppa d-dijabete jekk ikollok livelli għoljin ta' zokkor u xaħmijiet fid-demem tiegħek, ikollok piż żejjed u jkollok pressjoni tad-demem għolja.

It-tabib tiegħek jista' jagħmel test tad-demem biex jiċċekkja l-muskoli tiegħek qabel u wara tibda l-kura.

Tfal u adolexxenti

Cholib ma għandux jingħata lil tfal u adolexxenti (li jkollhom inqas minn 18-il sena).

Medicini oħra u Cholib:

Huwa partikolarment importanti li tgħid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicina oħra. Dan jikkonċerna wkoll medicini miksubin mingħajr riċetta ta' tabib inkluż medicini erbali.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi waħda minn dawn il-medicini:

- o danazol (ormon magħmul mill-bniedem użat għall-kura ta' endometrijozi)
- o ciclosporin (medicina li spiss tintuża f'pazjenti ta' trapjant tal-organi)
- o itraconazole, ketoconazole, fluconazole jew posaconazole (medicini għal infezzjonijiet fungali)
- o Inibituri tal-protease tal-HIV bħal indinavir, nelfinavir, ritonavir u saquinavir (medicini użati għal infezzjoni tal-HIV u AIDS)
- o Cobicistat (medicina użata għal infezzjoni tal-HIV)
- o elbasvir, grazoprevir, glecaprevir jew pibrentasvir (jintużaw għall-kura ta' infezzjoni bil-virus tal-epatite Ċ)
- o erythromycin, clarithromycin, jew telithromycin (medicini għal infezzjonijiet batterjali)
- o nefazodone (medicina għad-depressjoni)

- o amiodarone (medicina għal taħbit tal-qalb irregolari) jew verapamil (medicina għal pressjoni tad-demm għolja, ugiġh fis-sider assoċjat ma' mard tal-qalb, jew kundizzjonijiet tal-qalb oħrajn)
- o fibrat (eż. fenofibrate, gemfibrozil)
- o statin (eż. simvastatin, atorvastatin)

Tiħux Cholib jekk xi punt minn ta' hawn fuq japplika għalik. Iċċekkja mat-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk m'intix ċert/a.

B'mod partikolari għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-medicini li ġejjin (jekk tieħu Cholib ma' kwalunkwe waħda minn dawn il-medicini, tista' żżid ir-riskju ta' problemi fil-muskoli):

- doži għoljin ta' mill-inqas gramma kuljum ta' Niacin (nicotinic acid) jew kura li jkun fiha Niacin (medicina biex jitbaxxew il-livelli ta' xaħam fid-demm)
- colchicine (medicina użata biex tikkura l-gotta)

Tiħux fusidic acid (medicina għal infezzjonijiet batterjali) waqt li tkun qed tieħu din il-medicina.

Minbarra l-medicini elenkati preċedentement, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tkun qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi waħda mill-medicini li ġejjin:

- antikoagulanti bħal warfarina, fluindione, phenprocoumone jew acenocoumarol (medicini li jipprevjenu l-emboli tad-demm)
- pioglitazone (klassi partikolari ta' medicini għall-kura tad-dijabete)
- rifampicin (medicina użata biex tikkura t-tuberkulozi)

Jekk xi punt minn ta' hawn fuq japplika għalik, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Cholib. Iċċekkja mat-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk m'intix ċert/a.

Cholib ma' ikel u xorb

Il-meraq tal-grejpfrut fih komponent wieħed jew aktar li jbiddu l-mod li bih il-ġisem juża Cholib. Tikkunsmax meraq tal-grejpfrut ma' Cholib, għaliex dan jista' jżid ir-riskju tiegħek ta' problemi fil-muskoli.

Tqala u treddigh

- Tiħux Cholib jekk inti tqila, qiegħda tipprova toħroġ tqila jew taħseb li inti tqila. Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qiegħda tieħu Cholib, waqqfu minnufih u ikkuntattja lit-tabib tiegħek.
- Tiħux Cholib jekk qiegħda tredda' jew qiegħda tippjana li tredda lit-tarbija tiegħek, għaliex mhux magħruf jekk il-medicina tgħaddix fil-halib tas-sider.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni:

Cholib mhux mistenni li jaffettwa l-hila tiegħek li ssuq jew li tuża għodda jew magni. Madankollu, wieħed irid iqis li hemm xi nies li jistordu wara li jieħdu Cholib.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Cholib

Cholib fih: tipi ta' zokkrijiet imsejha lactose u sucrose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Cholib fih lecitina tas-soja. Jekk inti allergiku/a għall-karawett, żejt tas-soja jew żejt tal-arakis, tużax Cholib.

3. Kif ghandek tiehu Cholib

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek.
Dejjem ghandek taçcerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tieghek se jiddetermina l-qawwa xierqa għalik, skont il-kundizzjoni tieghek, il-kura attwali tieghek u l-istatus ta' riskju personali tieghek.

Id-doża li ssoltu tingħata hija pillola waħda kuljum.

Tista' tiehu Cholib mal-ikel jew waħdu.

Ibla' l-pillola ma' tazza ilma.

Ma ghandekx tfarrak jew tomghod il-pillola.

Ghandek tkompli b' dieta baxxa fix-xaħam jew b' mizuri ohra (eż eżerċizzju, tnaqqis fil-piż) waqt li tiehu Cholib.

Jekk tiehu Cholib aktar milli suppost

Jekk ħadt aktar Cholib milli suppost jew jekk xi ħaddiehor ħa l-medicina tieghek, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jew ikkuntattja l-eqreb sptar tieghek.

Jekk tinsa tiehu Cholib

M'ghandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu. L-ghada hu l-pillola li jmiss fil-ħin regolari tieghek. Jekk int inkwetat/a dwar dan, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina ohra, Cholib jista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd.

- Uġiġħ, sensitività, jew dgħjufija fil-muskoli mhux mistennija jistgħu jkunu sinjal ta' deterjorament tal-muskoli. Għalhekk jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tieghek immedjatement jekk ikollok dawn is-sintomi. Dan minħabba li f'okkażjonijiet rari, kien hemm każijiet ta' problemi serji fil-muskoli inkluż deterjorament tal-muskoli li jirriżulta fi ħsara fil-kliewi, u kien hemm każijiet rari ta' mwiet. Meta mqabbel ma' fibrati jew statini waħedhom, ir-riskju ta' uġiġħ fil-muskoli jiżdied meta tiehu dawn il-medicini flimkien, bħal f'Cholib. Huwa oghla f'pazjenti nisa jew f'dawk li għandhom aktar minn 65 sena.

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekondarji serji li ġejjin meta kienu qegħdin jiehdu fenofibrate jew simvastatin (żewġ sustanzi attivi f'Cholib):

- reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (allergiċi) inklużi: nefha fil-wiċċ, fl-ilsien u fil-gerżuma li tista' tikkawża diffikultà fit-tehid tan-nifs (anġjoedima) (rari)
- reazzjoni allergika serja li tikkawża diffikultà fit-tehid tan-nifs jew sturdament (anafilassi) (rari ħafna)
- reazzjoni ipersensittiva għal Cholib b'sintomi bħal: uġiġħ jew infjammazzjoni fil-ġogi, infjammazzjoni tal-vini, tbenġil mhux normali, bzieżaq fuq il-ġilda u nefha, ħorriqija, sensitività tal-ġilda għax-xemx, deni, fwawar, qtugħ ta' nifs u li thossok ma tiflaħx, stampa ta' marda simili għal-lupus (inkluż raxx, disturbu fil-ġogi, u effetti fuq iċ-ċellooli tad-demem bojod)
- bugħawwieġ jew uġiġħ fil-muskoli, muskoli sensitivi jew dgħajfa, tiċrit tal-muskoli - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni jew deterjorament tal-muskoli, li jistgħu jikkawżaw dannu fil-kliewi jew saħansitra mewt
- uġiġħ fl-istonku - dan jista' jkun sinjal li l-frixa tieghek hija infjammata (pankreatite)

- uġiġh fis-sider u thossok bla nifs - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' embolu tad-demmm fil-pulmun (embolizmu pulmonari)
- uġiġh, hmura jew nefha fis-saqajn - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' embolu tad-demmm fir-rigħel (trombozi tal-vini fil-fond)
- sfurija tal-ġilda u tal-abjad tal-ġhajnejn (suffejra), jew zieda fl-enzimi tal-fwied - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' fwied infjammati (epatite u insuffiċjenza epatika)
- zieda fis-sensittività tal-ġilda tiegħek għad-dawl tax-xemx, il-lampi għax-xemx u s-sunbeds
- raxx li jista' jseħħ fuq il-ġilda jew feriti fil-ħalq (eruzzjoni tal-likenojd minħabba l-mediċina)

Jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji serji elenkati hawn fuq, tibqax tiegħu Cholib u għid lit-tabib tiegħek immedjatament jew mur l-emerġenza tal-eqreb sptar tiegħek – jaf ikollok bżonn kura medika urġenti.

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekondarji li ġejjin waqt li kienu qegħdin jiehdu Cholib, fenofibrate jew simvastatin:

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- Zieda fil-livell ta' "kreatinina" fid-demmm (sustanza li titneħħa mill-kliewi)
- Zieda fil-livelli ta' "homocysteine" fid-demmm (wisq minn dan l-aċidu amminiku fid-demmm huwa relatat ma' riskju oġħla ta' mard tal-qalb koronarju, puplesija u mard vaskulari periferiku, għalkemm ma gietx stabbilita rabta kawżali)

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- zieda fl-għadd ta' plejtlits fid-demmm
- zidiet fit-testijiet tad-demmm tal-funzjoni tal-fwied (transaminases)
- disturbi diġestivi (uġiġh fl-istonku, dardir, rimettar, dijarea u gass)
- infezzjoni tal-passaġġ respiratorju ta' fuq

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- problemi fil-muskoli
- ġebbla fil-marrara
- raxx, ħakk, irqajja' ħomor fuq il-ġilda
- uġiġh ta' ras
- diffikultajiet sesswali

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000):

- għadd baxx ta' ċelluli ħomor fid-demmm (anemija)
- tnemnim jew dghjufija fid-dirgħajn u s-saqajn
- konfużjoni
- thossok stordut/a
- thossok eżawrit/a (astenia)
- zieda fl-"urea" - prodott mill-kliewi - murija fit-testijiet
- zieda fil-"gamma glutamyltransferase" - prodott mill-fwied - murija fit-testijiet
- zieda fl-"alkaline phosphatase" - prodotta mis-sistema biljari - murija fit-testijiet
- zieda fil-"creatine phosphokinase" - prodott mill-muskolu - murija fit-testijiet
- tnaqqis fl-emoglobina (li għorr l-ossigenu fid-demmm) u fiċ-ċelluli l-bojod tad-demmm - murija fit-testijiet
- diffikultà biex torqod
- memorja ħażina jew telf ta' memorja
- telf ta' xagħar
- stitikezza

- dispepsja
- vista mċajpra, indeboliment tal-vista

Effetti sekondarji rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000):

- ġinekomastja (tkabbir tas-sider fl-irġiel)

Kienu rrapportati wkoll l-effetti sekondarji li ġejjin, iżda l-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli (frekwenza mhux magħrufa):

- raxx allergiku sever tal-ġilda bi bżieċaq
- kumplikazzjonijiet marbuta mal-ġebbla fil-marrara bħal kolika minħabba ġebbla fil-kanal biljari, infezzjoni tal-kanali biljari jew tal-bużżieqa tal-marrara
- Dijabete mellitus
- disfunzjoni erettili
- tħossok imdejjaq
- disturbji fl-irqad fosthom inkubi
- mard speċifiku tal-pulmun b'diffikultajiet fin-nifs (imsejha mard interstizjali tal-pulmun)
- Dgħjufija tal-muskoli li hija kostanti
- żieda fil-“glycosylated haemoglobin ” u l-livelli ta' glukożju fid-demem - markaturi ta' kontroll tal-glukożju fid-demem fid-dijabete mellitus - murija fit-testijiet
- myasthenia gravis (marda li tikkawża dgħjufija ġenerali fil-muskoli inkluż f'xi każijiet muskoli użati meta tiehu n-nifs). Myasthenia okulari (marda li tikkawża dgħjufija fil-muskoli tal-ġhajnejn). Kellew lit-tabib tiegħek jekk ikollok dgħjufija f'dirġajn jew riġlejk li tmur għall-aġħar wara perjodi ta' attivitá, vista doppja jew għajnejk imdendlin, diffikultá biex tibra', jew qtugħ ta' nifs.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtá ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Cholib

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna jew il-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen f'temperatura taħt 30°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Cholib

Is-sustanzi attivi huma fenofibrate u simvastatin. Kull pillola fiha 145 mg ta' fenofibrate u 40 mg ta' simvastatin.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

Is-sustanzi l-oħra huma:

Qalba tal-pillola:

Butylhydroxyanisole (E320), lactose monohydrate, sodium laurilsulfate, starch, pregelatinised (maize), docusate sodium, sucrose, citric acid monohydrate (E330), hypromellose (E464), crospovidone (E1202), magnesium stearate (E572), silicified microcrystalline cellulose (magħmul minn cellulose, microcrystalline u silica, colloidal anhydrous), ascorbic acid (E300).

Kisja b'rita:

Poly (vinyl alcohol), partially hydrolysed, titanium dioxide (E171), talc (E553b), lecithin (miksuba minn fażola tas-soja (E322)), xanthan gum (E415), iron oxide red (E172).

Kif jidher Cholib u l-kontenut tal-pakkett

Pillola miksija b'rita, ovali, bikonvessa, ta' lewn aħmar bħal brikks, bi xfar ġejjin għat-tond u b'145/40 fuq naħa waħda. Id-dimensjonijiet tad-dijametru huma ta' madwar 19.3 × 9.3 mm u l-piż tal-pillola huwa ta' madwar 840 mg.

Il-pilloli jiġu f'kaxex tal-kartun b'folji li fihom 10, 30 jew 90 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Viatri Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Ireland

Manifattur:

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

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq:

België/Belgique/Belgien

Viatri
Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Norge

Viatri 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

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

Italia

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

Polska

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

Danmark

Viatri ApS
Tlf. +45 28 11 69 32

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Portugal

Viatri Healthcare Lda.
Tel : +351 214 127 200

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Latvija

Viatri SIA
Tel: + 371 67 605 580

România

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

Eesti
Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363052

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

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

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

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

Lietuva
Viatriis UAB
Tel: +370 52 051 288

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

Magyarország
Viatriis Healthcare Kft
Tel: +36 1 465 2100

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

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

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

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

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

Sverige
Viatriis AB
Tel: +46 8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Ltd
Tel: +353 18711600

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.