

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cholib 145 mg/20 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én tablett, filmdrasjert inneholder 145 mg fenofibrat og 20 mg simvastatin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Én tablett, filmdrasjert inneholder 160,1 mg laktose (som monohydrat), 145 mg sukrose, 0,7 mg lecitin (fremstilt av soyabønne (E322)) og 0,17 mg av paraoransje (E110).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Oval, bikonveks, brunfarget, filmdrasjert med skrånkanter og inskripsjonen 145/20 på den ene siden. Diameterdimensjonene er 19,3 x 9,3 mm tilnærmet og tablettvekten er omtrent 734 mg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cholib er indisert som tilleggsbehandling til diett og mosjon hos voksne pasienter med høy kardiovaskulær risiko og dyslipidemi for å redusere triglyserider og øke HDL-kolesterolnivåer når LDL-kolesterolnivåer er tilstrekkelig regulert med tilsvarende dose simvastatinmonobehandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Det skal gis adekvat behandling for sekundære årsaker til hyperlipidemi, for eksempel ukontrollert diabetes mellitus type 2, hypothyroidisme, nefrotisk syndrom, dysproteinemi, obstruktiv leversykdom, farmakologisk behandling (som orale estrogener) og alkoholisme, før Cholib-behandling vurderes, og pasienter skal settes på en standard kolesterol- og triglyserid-reducerende diett som følges under hele behandlingen.

Dosering

Den anbefalte dosen er én tablett om dagen. Grapefruktjuice bør unngås (se pkt. 4.5).

Responser på behandlingen skal overvåkes ved å måle lipidverdier i serum (totalkolesterol (TC), LDL-kolesterol, triglyserider (TG)).

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Ingen dosejustering er ikke nødvendig. Vanlig dose anbefales, med unntak av redusert nyrefunksjon med anslått glomerulær filtrasjonshastighet < 60 ml/min/1,73 m² der Cholib er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Cholib er kontraindisert hos pasienter med moderat til alvorlig nyreinsuffisiens og anslått glomerulær filtrasjonshastighet < 60 ml/min/1,73 m² (se pkt. 4.3).

Cholib skal brukes med forsiktighet hos pasienter med mild nyreinsuffisiens og anslått glomerulær filtrasjonshastighet 60 til 89 ml/min/1,73 m² (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Cholib har ikke blitt studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og er derfor kontraindisert i denne populasjonen (se pkt. 4.3).

Pediatrik populasjon

Cholib er kontraindisert hos barn og ungdom opp til 18 år gamle (se pkt. 4.3).

Samtidig behandling

Dosen av simvastatin må ikke overskride 20 mg/dag for pasienter som tar legemidler som inneholder elbasvir eller grazoprevir samtidig med Cholib. (Se pkt. 4.4 og 4.5.)

Administrasjonsmåte

Hver tablett skal svelges hel med et glass vann. Tablettene skal ikke knuses eller tygges. De kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet for virkestoffene, peanøtter, soya eller for noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se også pkt. 4.4)
- Kjent fotoallergi eller fototoksisk reaksjon under behandling med fibrater eller ketoprofen
- Aktiv leversykdom eller uforklarlige vedvarende forhøyninger av transaminaser i serum
- Kjent galleblæresykdom
- Kronisk eller akutt pankreatitt med unntak av akutt pankreatitt som følge av alvorlig hypertriglyseridemi
- Moderat til alvorlig nyreinsuffisiens (anslått glomerulær filtrasjonshastighet < 60 ml/min/1,73 m²)
- Samtidig administrasjon av potente CYP3A4-hemmere (midler som øker AUC ca. fem ganger eller mer) (f.eks. itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, hiv-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon, inneholder cobicistat) (se pkt. 4.4 og 4.5)
- Samtidig administrering av gemfibrozil, ciklosporin eller danazol (se pkt.4.4 og 4.5)
- Samtidig administrering av glecaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.5)
- Pediatrik populasjon (alder under 18 år)
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6)
- Personlig anamnese med myopati og/eller rbdomyolyse med statiner og/eller fibrater eller bekreftet forhøyning av kreatinfosfokinase over 5 ganger den øvre grensen for normal (ULN) under tidligere statinbehandling (se pkt. 4.4)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Muskel

Skjelett muskeltoksisitet, inkludert sjeldne tilfeller av rbdomyolyse med eller uten nyresvikt, har blitt rapportert ved administrering av lipidnedsettende stoffer som fibrater og statiner. Det er kjent at risikoen for myopati med statiner og fibrater er knyttet til dosen av hver komponent samt fibratets natur.

Redusert funksjon av transportproteiner

Redusert funksjon av hepatiske OATP-transportproteiner kan øke den systemiske eksponeringen for simvastatin og øke risikoen for myopati og rbdomyolyse. Redusert funksjon kan forekomme som resultat av hemming fra interagerende legemidler (f.eks. ciklosporin) eller hos pasienter som er bærere av genotypen SLCO1B1 c.521T>C.

Pasienter som er bærere av SLCO1B1-geneallelet (c.521T>C) som koder for et mindre aktivt OATP1B1-protein, har økt systemisk eksponering for simvastatin og økt risiko for myopati. Risikoen

for myopati relatert til en høy dose (80 mg) simvastatin er ca. 1 % generelt uten genetisk testing. Basert på resultatene fra SEARCH-undersøkelsen har, homozygote C-allelbærere (også kalt CC) behandlet med 80 mg en risiko på 15 % for myopati innen ett år, mens risikoen hos heterozygote C-allelbærere (CT) er 1,5 %. Den tilsvarende risikoen er 0,3 % hos pasienter som har den vanligste genotypen (TT) (se pkt. 5.2).

Immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM)

Det har forekommet sjeldne rapporter om immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM), en autoimmun myopati som er assosiert med statinbruk. Kjennetegn ved IMNM er: proksimal muskelsvakhhet og forhøyet serumkreatinkinase som vedvarer til tross for seponering av statinbehandlingen; positivt antistoff for anti-HMG CoA-reduktase; muskelbiopsi som viser nekrotiserende myopati samt forbedring ved bruk av immunsuppressive midler. Ytterligere nevromuskulær og serologisk testing kan være nødvendig. Behandling med immunsuppressive midler kan være nødvendig. Vurder risikoen for IMNM nøye før det et annet statin påbegynnes. Dersom det påbegynnes behandling med et annet statin, må tegn og symptomer på IMNM monitoreres.

Tiltak som reduserer risikoen for myopati som skyldes interaksjoner med legemidlet

Risikoen for muskeltoksisitet kan gå opp hvis Cholib administreres sammen med et annet fibrat, statin, niacin, fusidinsyre eller visse andre samtidige stoffer (for spesifikke interaksjoner, se pkt. 4.5). Leger som vurderer kombinert behandling med Cholib og lipidmodifiserende doser (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyre) eller legemidler som inneholder niacin, skal nøye veie den mulige nytten opp mot risikoene og nøye overvåke pasienter for tegn og symptomer på muskelsmerter, ømhet eller svakhhet, spesielt i løpet av de første månedene av behandlingen og når dosen til et av legemidlene økes.

Risikoen for myopati og rbdomyolyse er betydelig høyere ved samtidig bruk av simvastatin med potente hemmere av (CYP) 3A4 (se pkt. 4.5).

Simvastatin er et substrat av efflukstransportøren brystkreftresistensprotein (BCRP). Samtidig administrering av legemidler som hemmer BCRP (f.eks. elbasvir og grazoprevir), kan føre til økt plasmakonsentrasjon av simvastatin og en økt risiko for myopati. Dosejustering av simvastatin bør vurderes avhengig av forskrevet dose. Samtidig administrering av elbasvir og grazoprevir med simvastatin har ikke blitt studert. Dosen av simvastatin må imidlertid ikke overskride 20 mg/dag for pasienter som samtidig får legemidler som inneholder elbasvir eller grazoprevir (se pkt. 4.5).

Risiko for myopati økes ved høye nivåer av HMG-CoA-reduktasehemmende aktivitet i plasma (dvs. økte plasmanivåer av simvastatin og simvastatinsyre), noe som delvis kan skyldes interaksjon mellom legemidler som påvirker simvastatinmetabolismen og/eller transportbanene (se pkt. 4.5).

Cholib må ikke administreres samtidig med fusidinsyre. Det er rapportert om rbdomyolyse (inkludert dødsfall) hos pasienter som får et statin i kombinasjon med fusidinsyre (se pkt. 4.5). Hos pasienter der bruk av systemisk fusidinsyre er helt nødvendig, skal statinbehandling seponeres så lenge det gis fusidinsyrebehandling. Be pasienten rådføre seg med lege umiddelbart hvis vedkommende opplever symptomer på muskelsvakhhet, smerter eller ømhet.

Statinbehandling kan påbegynnes igjen sju dager etter siste dose fusidinsyre. I spesielle tilfeller der det trengs langvarig systemisk fusidinsyre, f.eks. for behandling av alvorlige infeksjoner, skal behovet for samtidig administrering av Cholib og fusidinsyre vurderes på særskilt grunnlag og under tett medisinsk oppfølging.

Måling av kreatinkinase

Kreatinkinase skal ikke måles etter anstrengende mosjon eller ved en annen plausibel årsak til kreatinkinaseøkning, da dette gjør det vanskelig å tolke verdien. Hvis kreatinkinasenivåene er betydelig forhøyet ved baseline ($> 5 \times$ ULN), skal nivåene måles på nytt innen 5 til 7 dager for å bekrefte resultatene.

Før behandlingen

Alle pasienter som begynner behandlingen eller som får økt sin dose av simvastatin, skal informeres om risikoen for myopati og å umiddelbart melde fra om eventuell uforklarlig muskelsmerter, ømhet og svakhet.

Utvis forsiktighet hos pasienter med predisponeringsfaktorer for rabdomyolyse. For å etablere en baseline-referanseverdi bør kreatinkinasenivået måles før behandlingen begynner i følgende situasjoner:

- Eldre \geq 65 år
- Kvinne
- Nedsatt nyrefunksjon
- Ukontrollert hypotyreodisme
- Hypoalbuminemi
- Personlig eller familiær anamnese med arvelige muskelsykdommer
- Anamnese med tidligere muskeltoksisitet med et statin eller fibrat
- Alkoholmisbruk

I slike situasjoner skal risikoen ved behandling veies opp mot den mulige nytten, og klinisk overvåking anbefales.

For å etablere en baseline-referanseverdi bør kreatinfosfokinasenivåer måles, og klinisk overvåking anbefales.

Hvis en pasient har hatt tidligere muskelsykdom på et fibrat eller statin, må det utvises forsiktighet før behandling begynnes med et annet medlem av klassen. Hvis kreatinkinasenivåene er betydelig forhøyet ved baseline ($> 5 \times$ ULN), skal behandlingen ikke starte.

Hvis det mistenkes myopati av annen årsak, må behandlingen seponeres.

Behandling med Cholib skal midlertidig stansen noen dager før større elektiv kirurgi og når større medisinsk eller kirurgisk tilstand må prioriteres.

Leversykdommer

Økninger i transaminasenivåer har blitt rapportert hos visse pasienter behandlet med simvastatin eller fenofibrat. I de fleste tilfellene var disse forhøyningene forbigående, mindre og asymptomatiske og krevde ikke seponering av behandlingen.

Transaminasenivåer må overvåkes før behandlingen begynner, hver 3. måned i løpet av de første 12 månedene av behandlingen og deretter ved jevne mellomrom. Vær oppmerksom på pasienter som får økte transaminasenivåer, og behandlingen skal seponeres dersom nivåene for aspartataminotransferase (ASAT) (også kjent som serum-glutamat-oksaloacetat-transaminase (SGOT)) og alaninaminotransferase (ALAT) (også kjent som serum-glutamat-pyruvat-transaminase (SGPT)) øker til over 3 ganger den øvre grensen i det normale verdiområdet.

Hvis det forekommer symptomer som tyder på hepatitt (f.eks. gulsott, pruritus) og diagnosen bekreftes ved laboratorietesting, skal Cholib-behandlingen seponeres.

Cholib skal brukes med forsiktighet hos pasienter som inntar store mengder alkohol.

Pankreatitt

Pankreatitt har blitt rapportert hos pasienter som tar fenofibrat (se pkt. 4.3 og 4.8). Denne forekomsten kan tyde på nedsatt effekt hos pasienter med alvorlig hypertriglyseridemi, en induert økning i pankreaszymer eller et sekundært fenomen mediert gjennom gallestein eller slamdannelse med obstruksjon av den felles gallegangen.

Nyrefunksjon

Cholib er kontraindisert ved moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Cholib skal brukes med forsiktighet hos pasienter med lett nyreinsuffisiens og anslått glomerulær filtrasjonshastighet 60 til 89 ml/min/1,73 m² (se pkt. 4.2).

Reversible forhøyninger i serumkreatinin har blitt rapportert hos pasienter som får monobehandling med fenofibrat eller samtidig administrert med statiner. Forhøyningene i serumkreatinin var generelt stabile over tid uten tegn på vedvarende økninger i serumkreatinin ved langtidsbehandling, og returnerte som regel til baseline etter seponering av behandlingen.

Under kliniske forsøk hadde 10 % av pasienter en kreatininøkning på over 30 mikromol/l i forhold til baseline med samtidig administrert fenofibrat og simvastatin sammenlignet med 4,4 % med statinmonobehandling. 0,3 % av pasientene som fikk samtidig behandling, hadde klinisk relevante økninger i kreatininnivåer > 200 mikromol/l.

Behandlingen skal seponeres når kreatininnivået er 50 % høyere enn den øvre grensen for normalverdien. Det anbefales at kreatinin måles i løpet av de første 3 månedene etter start av behandlingen og deretter ved jevne mellomrom.

Interstitiell lungesykdom

Tilfeller av interstitiell lungesykdom har blitt rapportert med visse statiner og med fenofibrat, spesielt ved langtidsbehandling (se pkt. 4.8). Symptomer på dette kan inkludere dyspné, tørrhoste og forverring av generell helse (tretthet, vekttap og feber). Hvis det mistenkes at en pasient har utviklet interstitiell lungesykdom, skal Cholib-behandling seponeres.

Diabetes mellitus

Det finnes bevis som tyder på at statiner som en klasse hever blodsukkeret og, hos visse pasienter med høy risiko for fremtidig diabetes, kan produsere et nivå av hyperglykemi hvor formal diabetesbehandling er egnet. Risikoen oppveies imidlertid av reduksjonen i vaskulær risiko med statiner og skal derfor ikke være grunn til å stoppe statinbehandling. Pasienter med risiko (fastende glukose 5,6 til 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², hevede triglyserider, hypertensjon) skal overvåkes både klinisk og biokjemisk i henhold til nasjonale retningslinjer.

Venotromboemboliske hendelser

I FELT-studien ble det rapportert en statistisk signifikant økning i forekomsten av lungeemboli (0,7 % i placebogruppen sammenlignet med 1,1 % i fenofibratgruppen; $p = 0,022$) og en statistisk ikke-signifikant økning i dyp venetrombose (placebo 1,0 %, 48/4900 pasienter) sammenlignet med fenofibrat 1,4 % (67/4895); $p = 0,074$. Den økte risikoen for venetrombotiske hendelser kan være knyttet til det økte homocysteinnivået, en risikofaktor for trombose og andre uidentifiserte faktorer. Den kliniske signifikansen av dette er ikke klar. Utvis derfor forsiktighet hos pasienter med anamnese med lungeemboli.

Myasthenia gravis

I noen få tilfeller, har statiner blitt rapportert å indusere de novo eller forverre eksisterende myasthenia gravis eller okulær myasteni (se pkt. 4.8). Cholib skal seponeres ved forverring av symptomer. Tilbakefall når samme eller et annet statin ble (re-) administrert har blitt rapportert.

Hjelpestoffer

Da dette legemidlet inneholder laktose, må det ikke brukes av pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, Lapp-laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon.

Da dette legemidlet inneholder sukrose, må det ikke brukes av pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose-malabsorpsjon eller sukrase-isomaltase-insuffisiens.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

Dette legemidlet inneholder paraoransje (E110) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med Cholib.

Interaksjoner relevant for monobehandlinger

Hemmere av CYP 3A4

Simvastatin er et substrat av cytokrom P450 3A4.

Flere mekanismer kan føre til potensielle interaksjoner med HMG-CoA-reduktasehemmere. Legemidler eller naturprodukter som hemmer visse enzymer (f.eks. CYP3A4) og/eller transportbaner (f.eks. OATP1B), kan øke plasmakonsentrasjonen av simvastatin og simvastatinsyre og kan føre til økt risiko for myopati/rabdomyolyse.

Potente hemmere av cytokrom P450 3A4 øker risikoen for myopati og rabdomyolyse ved å øke konsentrasjonen av HMG-CoA-reduktasehemmende aktivitet i plasma under behandling med simvastatin. Slike hemmere inkluderer itraconazol, ketokonazol, posakonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir) og nefazodon.

Kombinasjon med itraconazol, ketokonazol, posakonazol, HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir) erytromycin, klaritromycin, telitromycin og nefazodon er kontraindisert (se pkt. 4.3). Hvis behandling med itraconazol, ketokonazol, posakonazol, erytromycin, klaritromycin eller telitromycin ikke kan unngås, må behandling med Cholib seponeres i løpet av behandlingen. Det må utøves forsiktighet når Cholib kombineres med visse andre mindre potente CYP 3A4-hemmere: flukonazol, verapamil eller diltiazem (se pkt. 4.3 og 4.4).

Se forskrivningsinformasjonen til alle legemidler som brukes samtidig, for å få ytterligere informasjon om potensielle interaksjoner med simvastatin og/eller potensialet for enzym- eller transportendringer og mulige justeringer av dose og regimer.

Danazol

Risikoen for myopati og rabdomyolyse er høyere ved samtidig administrering av danazol med simvastatin. Dosen av simvastatin skal ikke overskride 10 mg daglig hos pasienter som tar danazol. Samtidig administrering av Cholib er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Ciklosporin

Risikoen for myopati/rabdomyolyse er høyere ved samtidig administrering av ciklosporin med simvastatin. Selv om mekanismen ikke er fullstendig klarlagt, er det kjent at ciklosporin øker plasmaeksposeringen (AUC) for simvastatinsyre, formodentlig delvis på grunn av hemming av CYP 3A4 og OATP-1B1-transporter. Da dosen av simvastatin ikke skal overskride 10 mg daglig hos pasienter som tar ciklosporin, er administrering av Cholib samtidig med ciklosporin kontraindisert (se pkt 4.3).

Amiodaron, amlodipin, diltiazem og verapamil

Risikoen for myopati og rabdomyolyse er høyere ved bruk av amiodaron, amlodipin, diltiazem eller verapamil samtidig med simvastatin 40 mg per dag.

I et klinisk forsøk ble det rapportert om myopati hos 6 % av pasienter som får simvastatin 80 mg og amiodaron, sammenlignet med 0,4 % hos pasienter som kun får simvastatin 80 mg.

Samtidig administrering av amlodipin og simvastatin forårsaket en 1,6-gangers økning i eksponeringen for simvastatinsyre.

Samtidig administrering av diltiazem og simvastatin forårsaket en 2,7-gangers økning i eksponeringen for simvastatinsyre, formodentlig på grunn av hemming av CYP 3A4.

Samtidig administrering av verapamil og simvastatin resulterte i en 2,3-gangers økning i plasmaeksponeringen for simvastatinsyre, formodentlig delvis på grunn av hemming av CYP 3A4.

Dosen av Cholib skal derfor ikke overskride 145 mg/20 mg per dag hos pasienter som tar amiodaron, amlodipin, diltiazem eller verapamil.

Hemmere av brystkreftresistensprotein (BCRP)

Samtidig administrering av legemidler som hemmer BCRP, inkludert legemidler som inneholder elbasvir eller grazoprevir, kan føre til økt plasmakonsentrasjon av simvastatin og en økt risiko for myopati (se pkt. 4.2 og 4.4).

Andre statiner og fibrater

Gemfibrozil gir en 1,9-gangers økning av AUC for simvastatinsyre, muligens på grunn av hemming av glukuronideringsbanen. Risikoen for myopati og rbdomyolyse er betydelig høyere ved bruk av gemfibrozil samtidig med simvastatin. Risikoen for rbdomyolyse er også høyere hos pasienter som samtidig får andre fibrater eller statiner. Administrering av Cholib samtidig med gemfibrozil, andre fibrater eller statiner er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Niacin (nikotinsyre)

Tilfeller av myopati/rbdomyolyse har blitt knyttet til samtidig administrering av statiner og niacin (nikotinsyre) ved lipidmodifiserende doser (≥ 1 g/dag), som henger sammen med at niacin og statiner alene kan forårsake myopati.

Leger som vurderer kombinert behandling med Cholib og lipidmodifiserende doser (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyre) eller legemidler som inneholder niacin, skal nøye veie den mulige nytten opp mot risikoene og nøye overvåke pasienter for tegn og symptomer på muskelsmerter, ømhet eller svakhet, spesielt i løpet av de første månedene av behandlingen og når dosen til et av legemidlene økes.

Fusidinsyre

Risikoen for myopati, inkludert rbdomyolyse, kan være høyere ved administrering av systemisk fusidinsyre samtidig med statiner. Samtidig administrering av denne kombinasjonen kan forårsake økte plasmakonsentrasjoner for begge midler. Interaksjonsmekanismen (om det er farmakodynamikk eller farmakokinetikk eller begge deler) er ennå ikke kjent. Det er rapportert om rbdomyolyse (inkludert dødsfall) hos pasienter som får denne kombinasjonen.

Hvis behandling med fusidinsyre er nødvendig, skal behandling med Cholib seponeres så lenge det gis fusidinsyrebehandling. (Se også pkt. 4.4.)

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice hemmer CYP 3A4. Samtidig inntak av store mengder (over 1 liter daglig) grapefruktjuice og simvastatin resulterte i en 7-gangers økning i plasmaeksponeringen for simvastatinsyre. Inntak av 240 ml grapefruktjuice om morgenen og simvastatin om kvelden resulterte også i en 1,9-gangers økning i plasmaeksponeringen for simvastatinsyre. Inntak av grapefruktjuice under behandling med Cholib skal derfor unngås.

Kolkisin

Det er rapportert om myopati og rbdomyolyse med samtidig administrasjon av kolkisin og simvastatin hos pasienter med nyreinsuffisiens. Det er derfor tilrådelig med nøye klinisk overvåking av slike pasienter som tar kolkisin og Cholib.

Vitamin K-antagonister

Fenofibrat og simvastatin forsterker virkningene av vitamin K-antagonister og kan øke risikoen for blødning. Det anbefales at dosen disse orale antikoagulantene reduseres med omtrent én tredjedel på starten av behandlingen og deretter justeres gradvis om nødvendig i henhold til overvåket INR

(International Normalised Ratio). INR skal fastslås før Cholib påbegynnes og ofte nok under tidlig behandling til å sikre at det ikke oppstår noen signifikant endring i INR. Så snart stabil INR er dokumentert, kan den overvåkes ved intervallene som til vanlig er anbefalt for pasienter som tar disse orale antikoagulanter. Hvis dosen av Cholib endres eller seponeres, skal den samme prosedyren gjentas. Cholib-behandling har ikke blitt knyttet til blødning hos pasienter som tar antikoagulanter.

Glitazoner

Det er rapportert om visse tilfeller av reversibel paradoksal reduksjon av HDL-kolesterol under samtidig administrering av fenofibrat og glitazoner. Det anbefales derfor å overvåke HDL-kolesterol hvis Cholib administreres samtidig med et glitazon og å stoppe en av behandlingene hvis HDL-kolesterolet er for lavt.

Rifampicin

Siden rifampicin er en potent CYP 3A4-induser som forstyrrer simvastatinmetabolismen, kan pasienter som får langtidsbehandling med rifampicin (f.eks. behandling av tuberkulose) erfare tap i effektiviteten til simvastatin. Hos friske frivillige var plasmaeksposeringen for simvastatinsyre redusert med 93 % ved samtidig administrering av rifampicin.

Virknninger på farmakokinetikken til andre legemidler

Fenofibrat og simvastatin er ikke CYP 3A4-hemmere eller -indusere. Det er derfor ikke forventet at Cholib påvirker plasmakonsentrasjoner av stoffer metabolisert via CYP 3A4.

Fenofibrat og simvastatin er ikke hemmere av CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 1A2. Fenofibrat er en mild til moderat hemmer av CYP 2C9 og en svak hemmer av CYP 2C19 og CYP 2A6.

Pasienter som får samtidig administrering av Cholib og legemidler som metaboliseres av CYP 2C19, CYP 2A6 eller spesielt CYP 2C9 med en smal terapeutisk indeks, skal overvåkes, og hvis nødvendig anbefales dosejustering av disse legemidlene.

Interaksjon mellom simvastatin og fenofibrat

Virkningene av gjentatt administrering av fenofibrat på farmakokinetikken for enkle og multiple doser av simvastatin har blitt undersøkt i to små studier (n = 12) etterfulgt av en større (n = 85) hos friske personer.

I én studie var AUC for simvastatinsyren (SVA), en aktiv hovedmetabolitt av simvastatin, redusert med 42 % (90 % CI 24 % - 56 %) når en enkelt dose av 40 mg simvastatin ble kombinert med gjentatt administrering av fenofibrat 160 mg. I den andre studien [Bergman et al, 2004] førte gjentatt administrering av både simvastatin 80 mg og fenofibrat 160 mg til en reduksjon i AUC for SVA på 36 % (90 % CI 30 % - 42 %). I den større studien ble det observert en reduksjon på 21 % (90 % CI 14 % - 27 %) i AUC for SVA etter gjentatt administrering av simvastatin 40 mg samtidig med fenofibrat 145 mg om kvelden. Dette var ikke signifikant forskjellig fra reduksjonen på 29 % (90 % CI 22 % - 35 %) i AUC for SVA som var observert når samtidig administrasjon ble utført med 12 timers mellomrom: simvastatin 40 mg om kvelden og fenofibrat 145 mg om morgenen.

Det ble ikke undersøkt om fenofibrat hadde en virkning på andre aktive metabolitter av simvastatin.

Den eksakte interaksjonsmekanismen er ikke kjent. I tilgjengelige kliniske data ble virkningen på LDL-kolesterolreduksjon ikke regnet for å være signifikant forskjellig fra monobehandling med simvastatin når LDL-kolesterol er regulert ved behandlingsstart.

Gjentatt administrering av simvastatin 40 eller 80 mg, den høyeste dosen registrert, påvirket ikke plasmanivåene for fenofibrinsyre ved steady state.

Forskrivningsanbefalinger for interagerende stoffer står oppsummert i tabellen nedenfor (se også pkt. 4.2 og 4.3).

| Interagerende stoffer | Forskrivningsanbefalinger |
|---|---|
| Potente CYP 3A4-hemmere: Itrakonazol Ketokonazol Flukonazol Posakonazol Erytromycin Klaritromycin Telitromycin HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir) Nefazodon Cobicistat | Kontraindisert med Cholib |
| Danazol Ciklosporin | Kontraindisert med Cholib |
| Gemfibrozil, andre statiner og fibrater | Kontraindisert med Cholib |
| Amiodaron Verapamil Diltiazem Amlodipin | Ikke bruk mer enn én Cholib 145 mg/20 mg per dag, med mindre den kliniske nytten oppveier risikoen |
| <u>Elbasvir</u> <u>Grazoprevir</u> | Ikke bruk mer enn én tablett Cholib 145 mg/20 mg per dag |
| Glecaprevir Pibrentasvir | Kontraindisert med Cholib |
| Niacin (nikotinsyre) \geq 1 g/dag | Unngås med Cholib, med mindre den kliniske nytten oppveier risikoen Overvåk pasienter for tegn og symptomer på muskelsmerter, ømhet eller svakhet. |
| Fusidinsyre | Pasienter må overvåkes nøye. Midlertidig avbrudd i Cholib-behandlingen kan vurderes. |
| Grapefruktjuice | Unngås ved bruk av Cholib |
| Vitamin K-antagonister | Juster dosen av disse antikoagulantene i henhold til overvåket INR |
| Glitazoner | Overvåk HDL-kolesterol og stopp en av behandlingene (glitazon eller Cholib) hvis HDL-kolesterol er for lavt |

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Cholib

Siden simvastatin er kontraindisert under graviditet (se nedenfor), er Cholib kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3).

Fenofibrat

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av fenofibrat hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist embryotoksiske effekter ved doser i området for maternal toksisitet (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Fenofibrat skal derfor brukes under graviditet etter en nøye vurdering av nytte/risiko.

Simvastatin

Simvastatin er kontraindisert under graviditet. Sikkerheten hos gravide er ikke fastslått. Maternal behandling med simvastatin kan redusere fosternivåene av mevalonat, som er en forløper til kolesterolbiosyntese. På grunn av dette må simvastatin ikke brukes hos kvinner som er gravide, prøver å bli gravide eller som mistenker at de er gravide. Behandling simvastatin må seponeres så lenge graviditeten varer eller til det slås fast at kvinnen ikke er gravid.

Amming

Det er ikke kjent om fenofibrat, simvastatin og/eller deres metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Cholib er derfor kontraindisert under amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det er observert reversible effekter på fertilitet hos dyr (se pkt. 5.3).

Det finnes ingen kliniske data om effekten av Cholib på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fenofibrat har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Det er rapportert om sjeldne tilfeller etter markedsføring av svimmelhet ved bruk med simvastatin. Denne bivirkningen må tas hensyn til når man kjører eller bruker maskiner under Cholib-behandling.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste legemiddelrelaterte bivirkningene under Cholib-behandling er økt blodkreatinin, infeksjoner i øvre luftveier, økt blodplatetall, gastroenteritt og økt alanin-aminotransferase.

Bivirkningstabell

I løpet av fire dobbeltblinde kliniske forsøk i en periode på 24 uker ble 1237 pasienter behandlet med samtidig administrering av fenofibrat og simvastatin. I en samlet analyse av disse fire forsøkene var frekvensen av seponering som følge av behandlingsrelaterte bivirkninger 5,0 % (51 forsøkspersoner av 1012) etter 12 ukers behandling med fenofibrat og simvastatin 145 mg/20 mg per dag og 1,8 % (4 forsøkspersoner av 225) etter 12 ukers behandling med fenofibrat og simvastatin 145 mg/40 mg per dag.

Behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert hos pasienter som får samtidig administrering av fenofibrat og simvastatin, står oppført nedenfor etter organklasse og frekvens.

Bivirkningene av Cholib er på linje med det som er kjent fra de to aktive hjelpestoffene: fenofibrat og simvastatin.

Frekvensene av bivirkninger er rangert i henhold til følgende: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Bivirkninger observert med samtidig administrering av fenofibrat og simvastatin (Cholib)

| Organklasse | Bivirkninger | Frekvens |
|---|--|----------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Infeksjon i øvre luftveier, gastroenteritt | vanlige |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Økt blodplattetall | vanlige |
| Sykdommer i lever og galleveier | Økt alanin-aminotransferase | vanlige |
| Hud- og underhudssykdommer | Dermatitt og eksem | mindre vanlige |
| Undersøkelser | Økt blodkreatinin (se pkt. 4.3 and 4.4) | svært vanlige |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Økt blodkreatinin: 10 % av pasientene hadde en kreatininøkning i forhold til baseline på over 30 mikromol/l ved samtidig administrering fenofibrat og simvastatin sammenlignet med 4,4 % ved statinmonobehandling. 0,3 % av pasientene som fikk samtidig administrering hadde klinisk relevante økninger i kreatinin til verdier > 200 mikromol/l.

Ytterligere informasjon om de enkelte virkestoffene i den faste dosekombinasjonen

Ytterligere bivirkninger tilknyttet bruken av legemidler som inneholder simvastatin eller fenofibrat, og som ifølge kliniske prøver og erfaring etter markedsføring kan forekomme med Cholib, står oppført nedenfor. Frekvenskategorier er basert på informasjon fra preparatomtalen for simvastatin og fenofibrat som er tilgjengelig i EU.

| Organklasse | Bivirkninger (fenofibrat) | Bivirkninger (simvastatin) | Frekvens |
|---|--|--|----------------|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Redusert hemoglobin Redusert antall hvite blodlegemer | | sjeldne |
| | | Anemi | sjeldne |
| Forstyrrelser i immunsystemet | Overfølsomhet | | sjeldne |
| | | Anafylaksi | svært sjeldne |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | | Diabetes mellitus**** | ikke kjent |
| Psykiatriske lidelser | | Søvnløshet | svært sjeldne |
| | | Søvnforstyrrelser, inkludert mareritt, depresjon | ikke kjent |
| Nevrologiske sykdommer | Hodepine | | mindre vanlige |
| | | Parestesi, svimmelhet, perifer neuropati | sjeldne |
| | | Hukommelsessvikt/-tap | sjeldne |
| | | Myasthenia gravis | ikke kjent |
| Øyesykdommer | | Tåkesyn, synssvekkelse | sjeldne |
| | | Okulær myasteni | ikke kjent |
| Karsykdommer | Tromboemboli (lungeemboli, dyp venetrombose)* | | mindre vanlige |

| Organklasse | Bivirkninger (fenofibrat) | Bivirkninger (simvastatin) | Frekvens |
|---|--|---|-----------------------|
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | | Interstitiell lungesykdom | ikke kjent |
| Gastrointestinale sykdommer | Gastrointestinale tegn og symptomer (magesmerter, kvalme, brekninger, diaré, flatulens) | | vanlige |
| | Pankreatitt* | | mindre vanlige |
| | | Forstoppelse, dyspepsi | sjeldne |
| Sykdommer i lever og galleveier | Økte transaminaser | | vanlige |
| | Kolelitiase | | mindre vanlige |
| | Komplikasjoner forbundet med kolelitiase (f.eks. kolecystitt, kolangitt, gallekolikk osv.) | | ikke kjent |
| | | Økt gamma-glutamyltransferase | sjeldne |
| | | Hepatitt/gulsott Leversvikt | svært sjeldne |
| Hud- og underhudssykdommer | Alvorlige kutane reaksjoner (f.eks. erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse osv.) | | ikke kjent |
| | Overfølsomhet på hud (f.eks. utslett, pruritus, urtikaria) | | mindre vanlige |
| | Alopeci | | sjeldne |
| | Fotosensibiliseringsreaksjoner | | sjeldne |
| | | Overfølsomhetssyndrom*** | sjeldne |
| | | Legemiddelinduserte lichenoide utbrudd | svært sjeldne |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Muskelsykdommer (f.eks. myalgi, myositt, muskelpasmer og svakhet) | | mindre vanlige |
| | Rabdomyolyse med eller uten nyresvikt (se pkt. 4.4), | | sjeldne |
| | | Myopati** Tendinopati Immunmediert nekrotiserende myopati (se pkt. 4.4) | sjeldne ikke kjent |
| | | Muskelruptur | svært sjeldne |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer | Seksuell dysfunksjon | | mindre vanlige |
| | | Erekttil dysfunksjon | ikke kjent |
| | | Gynekomasti | svært sjeldne |

| Organklasse | Bivirkninger (fenofibrat) | Bivirkninger (simvastatin) | Frekvens |
|---|---|-----------------------------------|---------------|
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | | Asteni | sjeldne |
| Undersøkelser | Økt homocysteinnivå i blod (se pkt. 4.4)***** | | svært vanlige |
| | Økt blodurea | | sjeldne |
| | | Økt alkalisk fosfatase i blod | sjeldne |
| | | Økt kreatinfosfokinasenivå i blod | sjeldne |
| | | Økt glykosylert hemoglobin | ikke kjent |
| | Økt blodsukker | ikke kjent | |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Pankreatitt

*I FIELD-studien, et randomisert placebokontrollert forsøk med 9795 pasienter med diabetes mellitus type 2, ble det observert en statistisk signifikant økning i tilfeller av pankreatitt hos pasienter som fikk fenofibrat sammenlignet med pasienter som fikk placebo (0,8 % sammenlignet med 0,5 %; $p = 0,031$).

Tromboembolisme

I FIELD-studien ble det rapportert om en statistisk signifikant økning i forekomsten av lungeemboli (0,7 % [32/4900 pasienter] i placebogruppen sammenlignet med 1,1 % [53/4895 pasienter] i fenofibratgruppen; $p = 0,022$) og om en statistisk ikke-signifikant økning i dype venetromboser (placebo: 1,0 % [48/4900 pasienter] sammenlignet med fenofibrat 1,4 % [67/4895 pasienter]; $p = 0,074$).

Myopati

**I et klinisk forsøk forekom myopati oftere hos pasienter behandlet med simvastatin 80 mg/dag sammenlignet med pasienter behandlet med 20 mg/dag (henholdsvis 1,0 % sammenlignet 0,02 %).

Overfølsomhetsyndrom

***Det er i sjeldne tilfeller blitt rapportert om et tilsynelatende overfølsomhetsyndrom, som har inkludert noen av følgende virkninger: angioødem, lupuslignende syndrom, polymyalgia revmatika, dermatomyositt, vaskulitt, trombocytopeni, eosinofili, økt erytrocyttsekningsreaksjon (ESR), artritt og artralgi, urtikaria, fotosensibilisering, feber, rødme, dyspné og ubehag.

Diabetes mellitus

****Diabetes mellitus: Pasienter med risiko (fastende glukose 5,6 til 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², hevede triglyserider, hypertensjon) skal overvåkes både klinisk og biokjemisk i henhold til nasjonale retningslinjer.

Økt homocysteinnivå i blod

*****I FELT-studien var den gjennomsnittlige økningen i blodhomocysteinnivåer 6,5 mikromol/l hos pasienter behandlet med fenofibrat, og økningen var reversibel ved seponering av fenofibratbehandlingen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Cholib

Ingen spesifikk motgift er kjent. Hvis det mistenkes overdosering skal egnede støttetiltak og symptomatisk behandling gis ved behov.

Fenofibrat

Kun marginale tilfeller av overdosering av fenofibrat er mottatt. I de fleste tilfellene ble det ikke rapportert om symptomer på overdosering. Fenofibrat kan ikke elimineres ved hemodialyse.

Simvastatin

Det er rapportert om noen få tilfeller av overdosering av simvastatin; den største dosen som ble tatt, var 3,6 g. Alle pasienter kom seg uten følgetilstander. Det finnes ingen spesifikk behandling i tilfelle overdosering. I så fall skal støttende tiltak og symptomatisk behandling gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Lipidmodifiserende stoffer, HMG-CoA-reduktasehemmere kombinert med andre lipidmodifiserende stoffer, ATC-kode: C10BA04

Virkningsmekanisme

Fenofibrat

Fenofibrat er et fibrinsyrederivativ med lipidmodifiserende effekter rapportert hos mennesker som medieres via aktivering av peroksisomproliferator-aktivert reseptortype alfa (PPAR α).

Gjennom aktivering av PPAR α , aktiverer fenofibrat produksjon av lipoproteinlipase og reduserer produksjon av apoprotein CIII. Aktivering av PPAR α induserer også en økning i syntesen av apoprotein AI og AII.

Simvastatin

Simvastatin, som er et inaktivt lakton, hydrolyseres i leveren til den tilsvarende aktive beta-hydroksysyreformen som har en potent aktivitet ved hemming av HMG-CoA-reduktase (3-hydroksey-3-metylglutaryl-CoA-reduktase). Dette enzymet katalyserer omdannelsen av HMG-CoA til mevalonat, et tidlig og hastighetsbegrensende trinn i biosyntesen av kolesterol.

Cholib:

Cholib inneholder fenofibrat og simvastatin, som har forskjellige virkemåter som beskrevet ovenfor.

Farmakodynamiske effekter

Fenofibrat

Studier med fenofibrat på lipoproteinfraksjoner viser reduksjoner i nivåene av LDL- og VLDS-kolesterol. Nivåene av HDL-kolesterol øker ofte. LDL- og VLDL-triglyserider reduseres. Den samlede effekten er en reduksjon i den relative mengden lipoproteiner med lav og veldig lav tetthet i forhold til mengden lipoproteiner med høy tetthet.

Fenofibrat har en urikosurisk effekt som fører til en reduksjon i urinsyrenivået på rundt 25 %.

Simvastatin

Simvastatin har vist seg å redusere både normale og forhøyede konsentrasjoner av LDL-kolesterol. LDL dannes fra protein med svært lav tetthet (VLDL) og kataboliseres hovedsakelig av LDL-reseptoren med høy affinitet. Mekanismen til den LDL-reduserende effekten av simvastatin kan involvere både reduksjon av VLDL-kolesterolkonsentrasjon og induksjon av LDL-reseptoren, som fører til redusert produksjon og økt katabolisme av LDL-kolesterol. Apolipoprotein B faller også betydelig under behandling med simvastatin. I tillegg gir simvastatin en moderat økning i HDL-kolesterol og en reduksjon i plasma-TG. Som følge av disse endringene er forholdet mellom totalkolesterol og HDL-kolesterol samt mellom LDL-kolesterol og HDL-kolesterol redusert.

Cholib

Effektene av henholdsvis simvastatin og fenofibrat er komplementære.

Klinisk effekt og sikkerhet

Cholib

Fire pivotale kliniske studier ble utført i det kliniske programmet. Totalt 7583 pasienter med blandet dyslipidemi påbegynte en innkjøringsperiode på statin. Av disse ble 2474 pasienter randomisert for 24 ukers behandling, 1237 pasienter fikk samtidig administrering av fenofibrat og simvastatin, og 1230 pasienter fikk monobehandling med statin, alle administrert om kvelden.

Brukt statintype og -dose:

| Studi e | Statin 6 ukers innkjøring | Uke 0 til uke 12 | | Uke 12 til uke 24 | |
|-------------|------------------------------|---------------------------|---|---------------------------|---|
| | | Statinmono- behandling | Fenofibrat/ simvastatin i kombinasjon | Statinmono- behandling | Fenofibrat/ simvastatin i kombinasjon |
| 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 |

| | | Uke 0 til uke 12 | | Uke 12 til uke 24 | |
|-------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 0504 | pravastatin 40 mg | pravastatin 40 mg | simvastatin 20 mg | pravastatin 40 mg | simvastatin 40 mg |

Cholib 145/40

I 0502-studien ble det evaluert en konstant dose fenofibrat-simvastatin-kombinasjon og statin sammenligningspreparat gjennom hele den 24-ukers dobbeltblinde perioden. Det primære effektkriteriet var superioritet hos kombinasjonen av fenofibrat 145 mg og simvastatin 40 mg sammenlignet med simvastatin 40 mg når det gjaldt reduksjon i TG og LDL-kolesterol og økning i HDL-kolesterol etter 12 uker.

Etter 12 uker og 24 uker viste kombinasjonen av fenofibrat 145 mg og simvastatin 40 mg (F145/S40) superioritet over simvastatin 40 mg (S40) for reduksjon i TG og økning i HDL-kolesterol.

Kombinasjonen F145/S40 viste superioritet over S40 for reduksjon i LDL-kolesterol kun etter 24 uker, fra en ikke-signifikant ekstra 1,2 % reduksjon i LDL-kolesterol etter 12 uker til en statistisk signifikant 7,2 % reduksjon etter 24 uker.

| Prosentvis endring av TG, LDL-kolesterol og HDL-kolesterol i forhold til baseline over 12 og 24 uker | | | | |
|--|-------------------------------------|--------------------|----------------------------|---------|
| Full analyseprøve | | | | |
| Lipidparametre (mmol/l) | Feno 145 + Simva 40 (N=221) | Simva 40 (N = 219) | Behandlingssammenligning* | P-verdi |
| Etter 12 uker | % endring middelerverdi (SD) | | | |
| TG | -27,18 (36,18) | -0,74 (39,54) | -28,19 (-32,91; -23,13) | <0,001 |
| LDL-kolesterol | -6,34 (23,53) | -5,21 (22,01) | -1,24 (-5,22; 2,7) | 0,539 |
| HDL-kolesterol | 5,77 (15,97) | -0,75 (12,98) | 6,46 (3,83; 9,09) | <0,001 |
| Etter 24 uker | % endring middelerverdi (SD) | | | |
| TG | -22,66 (43,87) | 1,81 (36,64) | -27,56 (-32,90; -21,80) | <0,001 |
| LDL-kolesterol | -3,98 (24,16) | 3,07 (30,01) | -7,21 (-12,20; -2,21) | 0,005 |
| HDL-kolesterol | 5,08 (16,10) | 0,62 (13,21) | 4,65 (1,88; 7,42) | 0,001 |

*Behandlingssammenligningen består av forskjellen mellom LS-middelerverdiene for Feno 145 + Simva 40 og Simva 40, så vel som tilsvarende 95 % CI.

Resultatene for overvåkede biologiske parametre etter 24 uker står oppført i tabellen nedenfor. F145/S40 demonstrerte statistisk signifikant superioritet for alle parametre unntatt ApoA1-økning.

| ANCOVA (kovariansanalyse) av prosentvis endring i total kolesterol, ikke-HDL-kolesterol, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI og fibrinogen i forhold til baseline over 24 uker – Full analyseprøve | | | | | |
|--|------------------------------------|------------|-------------------------------|---------------------------|---------|
| Parameter | Behandlingsgruppe | N | Middelerverdi(SD)* | Behandlingssammenligning* | P-verdi |
| TC (mmol/l) | Feno 145 + Simva 40 Simva 40 | 213 203 | -4,95 (18,59) 1,69 (20,45) | -6,76 (-10,31; -3,20) | <0,001 |
| Ikke-HDL-kolesterol (mmol/l) | Feno 145 + Simva 40 Simva 40 | 213 203 | -7,62 (23,94) 2,52 (26,42) | -10,33 (-14,94; -5,72) | <0,001 |

| ANCOVA (kovariansanalyse) av prosentvis endring i total kolesterol, ikke-HDL-kolesterol, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI og fibrinogen i forhold til baseline over 24 uker – Full analyseprøve | | | | | |
|---|--------------------------|----------|-------------------------|---------------------------------|----------------|
| Parameter | Behandlingsgruppe | N | Middelverdi(SD)* | Behandlingsammenligning* | P-verdi |
| Apo AI (g/l) | Feno 145 + | 204 | 5,79 (15,96) | 2,34 (-0,32; 4,99) | 0,084 |
| | Simva 40 | 194 | 4,02 (13,37) | | |
| | Simva 40 | | | | |
| Apo B (g/l) | Feno 145 + | 204 | -2,95 (21,88) | -9,26 (-13,70; -4,82) | <0,001 |
| | Simva 40 | 194 | 6,04 (26,29) | | |
| | Simva 40 | | | | |
| Apo B/Apo AI | Feno 145 + | 204 | -4,93 (41,66) | -8,29 (-15,18; -1,39) | 0,019 |
| | Simva 40 | 194 | 3,08 (26,85) | | |
| | Simva 40 | | | | |
| Fibrinogen* (g/l) | Feno 145 + | 202 | -29 (0,04) | -0,30 (-0,41; -0,19) | <0,001 |
| | Simva 40 | 192 | 0,01 (0,05) | | |
| | Simva 40 | | | | |

*Behandlingsammenligningen består av forskjellen mellom LS-middelverdiene for Feno 145 + Simva 40 og Simva 40, så vel som tilsvarende 95 % CI. LS (minste kvadraters middelverdi) SD (standardavvik)

Cholib 145/20

I 0501-studien ble det evaluert 2 forskjellige doser med fenofibrate-simvastatin-kombinasjon sammenlignet med simvastatin 40 mg i en 24 ukers dobbeltblind periode. Det primære effektkriteriet var superioritet hos kombinasjonen av fenofibrat 145 mg og simvastatin 20 mg sammenlignet med simvastatin 40 mg når det gjaldt reduksjon i TG og HDL-kolesterol og ikke-inferioritet for reduksjon i LDL-kolesterol etter 12 uker.

| Prosentvis endring i forhold til baseline over 12 uker | | | | |
|---|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|----------------|
| Full analyseprøve | | | | |
| Lipidparameter | Feno 145 + Simva 20 (N = 493) | Simva 40 (N = 505) | Behandlingsammenligning* | P-verdi |
| | Middelverdi (SD) | Middelverdi (SD) | | |
| TG (mmol/l) | -28,20 (37,31) | -4,60 (40,92) | -26,47 (-30,0; -22,78) | <0,001 |
| LDL-kolesterol (mmol/l) | -5,64 (23,03) | -10,51 (22,98) | 4,75 (2,0; 7,51) | NA |
| HDL-kolesterol (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 |
| Ikke-HDL-kolesterol (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 |

*Behandlingsammenligning: forskjellen mellom LS-middelverdiene for Feno 145 + Simva 20 og Simva 40, så vel som det tilhørende 95 % konfidensintervallet

Etter de første 12 ukene med behandling viste kombinasjonen av fenofibrat 145 mg og simvastatin 20 mg superioritet over simvastatin 40 mg for reduksjon i TG og økning i HDL-kolesterol, men oppfylte ikke kriteriene for ikke-inferioritet når det gjaldt LDL-kolesterol. Kombinasjonen av fenofibrat 145 mg med simvastatin 20 mg demonstrerte statistisk signifikant superioritet for apoA1-økning samt fibrinogenreduksjon sammenlignet med simvastatin 40 mg.

Støttende studie

Lipidforsøket ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) var en randomisert placebokontrollert studie av 5518 pasienter med diabetes mellitus type 2 behandlet med fenofibrat i tillegg til simvastatin. Behandling med fenofibrat pluss simvastatin viste ingen signifikante

forskjeller sammenlignet med simvastatinmonobehandling i det kompositte primære utfallet av ikke-dødelig myokardinfarkt, ikke-dødelig slag og kardiovaskulært dødsfall (hasardratio [HR] 0,92; 95 % CI 0,79–1,08, $p = 0,32$; absolutt risikoreduksjon: 0,74 %). I den forhåndsdefinerte undergruppen av dyslipidemipasienter, definert som de i nedre tertil av HDL-kolesterolet (≤ 34 mg/dl eller 0,88 mmol/l) og øvre tertil av TG (≥ 204 mg/dl eller 2,3 mmol/l) ved baseline, viste behandling med fenofibrat pluss simvastatin en 31 % relativ reduksjon sammenlignet med simvastatinmonobehandling for det kompositte primære utfallet (hasardratio [HR] 0,69; 95 % CI 0,49–0,97, $p = 0,03$; absolutt risikoreduksjon: 4,95 %). En annen forhåndsbestemt undergruppeanalyse identifiserte en statistisk signifikant behandling-etter-kjønn-interaksjon ($p = 0,01$) som indikerte en mulig behandlingsnytte ved kombinert behandling hos menn ($p = 0,037$), men en mulig høyere risiko for det primære utfallet hos kvinner ved kombinert behandling sammenlignet med monobehandling med simvastatin ($p = 0,069$). Dette ble ikke observert i den ovennevnte undergruppen av pasienter med dyslipidemi, men det var heller ikke tydelig bevis på nytten hos kvinner med dyslipidemi behandlet med fenofibrat pluss simvastatin, og en mulig skadelig effekt i denne undergruppen kan ikke utelukkes.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Cholib i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved kombinert dyslipidemi (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De geometriske gjennomsnittsratioene og 90 % konfidensintervallene for sammenligning av AUC, AUC(0-t) og Cmaks for de aktive metabolittene fenofibrinsyre og simvastatinsyre for den faste dosekombinasjonen av Cholib 145 mg/20 mg tablett og den samtidige administreringen av separate tabletter av fenofibrat 145 mg og simvastatin 20 mg, som brukt i det kliniske programmet, var alle innefor bioekvivalens-intervallet på 80–125 %.

De maksimale plasmanivåene (geometrisk gjennomsnitt) (Cmaks) for det inaktive overordnede simvastatinet var 2,7 ng/ml for den faste dosekombinasjonen av Cholib 145 mg/20 mg tablett og 3,9 ng/ml for samtidig administrering av separate tabletter av 145 mg fenofibrat og 20 mg simvastatin, som brukt i det kliniske programmet.

De geometriske gjennomsnittsratioene og 90 % konfidensintervallene for sammenligning av plasmaeksposeringen (AUC) og AUC(0-t)) med simvastatin etter administrering av den faste dosekombinasjonen av Cholib 145 mg/20 mg tablett og etter samtidig administrering av separate tabletter av 145 mg fenofibrat og 20 mg simvastatin, som brukt i det kliniske programmet, var alle innefor bioekvivalens-intervallet på 80–125 %.

Absorpsjon

Maksimale plasmakonsentrasjoner (Cmaks) av fenofibrat nås innen 2 til 4 timer etter oral administrering. Plasmakonsentrasjonene er stabile under kontinuerlig behandling hos enhver enkeltperson.

Fenofibrat er vannløselig og må tas sammen med vann for å lette absorpsjonen. Bruk av mikronisert fenofibrat og NanoCrystal®-teknologi i formuleringen for fenofibrat 145 mg tablett gjør dem lettere å absorbere.

I motsetning til tidligere fenofibratformuleringer er den maksimale plasmakonsentrasjonen og den totale eksponeringen til denne formuleringen uavhengig fra matinntaket.

En studie av mateffekten som involverte administrering av denne tablettformuleringen av fenofibrat 145 mg til friske, fastende menn og kvinner og sammen med et måltid med høyt fettinnhold, indikerte at eksponeringen (AUC og Cmaks) for fenofibrinsyre ikke påvirkes av mat. Fenofibrat i Cholib kan derfor tas uten hensyn til måltider.

Kinetiske studier etter administrering av en enkeltdose og kontinuerlig behandling har vist at legemidlet ikke akkumuleres.

Simvastatin er et inaktivt lakton som lett hydrolyseres in vivo til den tilsvarende beta-hydroksysyren, en potent hemmer av HMG-CoA-reduktase. Hydrolysen finner sted hovedsakelig i leveren, og hydrolysehastigheten i humant plasma er svært treg.

Simvastatin absorberes godt og gjennomgår omfattende første-passasje-ekstraksjon i leveren. Ekstraksjonen i leveren er avhengig av leverens blodgjennomstrømning. Leveren er det primære virkestedet for den aktive formen. Tilgjengeligheten av beta-hydroksysyre i systemisk sirkulasjon etter en oral dose av simvastatin ble funnet å være mindre enn 5 % av dosen. Maksimal plasmakonsentrasjon av aktive hemmere er nådd ca. 1–2 timer etter administrering av simvastatin. Samtidig matinntak påvirker ikke absorpsjonen.

Farmakokinetikken ved enkeltdoser og flere doser av simvastatin viste at det ikke oppstod akkumulering av legemidlet etter flere doser.

Distribusjon

Fenofibrinsyre er sterkt bundet til plasmaalbumin (over 99 %). Proteinbindingen av simvastatin og den aktive metabolitten er > 95 %.

Biotransformasjon og eliminasjon

Etter oral administrering hydrolyseres fenofibrat raskt av esteraser til den aktive metabolitten fenofibrinsyre. Uendret fenofibrat kan ikke oppdages i plasmaet. Fenofibrat er ikke et substrat for CYP 3A4. Ingen mikrosomal metabolisme i leveren er involvert.

Legemidlet skilles ut hovedsakelig i urinen. Praktisk talt alt legemiddel er eliminert innen 6 dager. Fenofibrat skilles ut hovedsakelig i form av fenofibrinsyre og dets glukuronidkonjugat. Hos eldre pasienter er den totale plasmaclearance for fenofibrinsyre tilsynelatende ikke modifisert.

Kinetiske studier etter administrering av en enkeltdose og kontinuerlig behandling har vist at legemidlet ikke akkumuleres. Fenofibrinsyre elimineres ikke ved hemodialyse.

Gjennomsnittlig halveringstid i plasma: eliminasjonshalveringstiden i plasma for fenofibrinsyre er ca. 20 timer.

Simvastatin er et substrat av CYP 3A4 og av efflukstransportøren BCRP. Simvastatin blir tatt opp aktivt i hepatocytter av OATP1B1-transporteren. De største metabolittene av simvastatin som er til stede i humant plasma, er beta-hydroksysyren og fire aktive metabolitter til. Etter en oral dose av radioaktivt simvastatin gitt mennesker ble 13 % av radioaktiviteten skilt ut i urinen og 60 % i avføringen innen 96 timer. Mengden funnet i avføringen representerer absorberte ekvivalenter skilt ut i galle så vel som ikke-absorbert legemiddel. Etter en intravenøs injeksjon av beta-hydroksysyre-metabolitten, er halveringstiden gjennomsnittlig 1,9 timer. Et gjennomsnitt på kun 0,3 % av den intravenøse dosen ble skilt ut i urinen som hemmere.

Virkningene av gjentatt administrering av fenofibrat på farmakokinetikken for enkle og multiple doser av simvastatin har blitt undersøkt i to små studier (n = 12) etterfulgt av en større (n = 85) hos friske personer.

I én studie var AUC for simvastatinsyren (SVA), en aktiv hovedmetabolitt av simvastatin, redusert med 42 % (90 % CI 24 % - 56 %) når en enkelt dose av 40 mg simvastatin ble kombinert med gjentatt administrering av fenofibrat 160 mg. I den andre studien [Bergman et al, 2004] førte gjentatt administrering av både simvastatin 80 mg og fenofibrat 160 mg til en reduksjon i AUC for SVA på 36 % (90 % CI 30 % - 42 %). I den større studien ble det observert en reduksjon på 21 % (90 % CI 14 % - 27 %) i AUC for SVA etter gjentatt administrering av simvastatin 40 mg samtidig med fenofibrat 145 mg om kvelden. Dette var ikke signifikant forskjellig fra reduksjonen på 29 % (90 % CI 22 % - 35

%) i AUC for SVA som var observert når samtidig administrasjon ble utført med 12 timers mellomrom: simvastatin 40 mg om kvelden og fenofibrat 145 mg om morgenen.

Det ble ikke undersøkt om fenofibrat hadde en virkning på andre aktive metabolitter av simvastatin. Den eksakte interaksjonsmekanismen er ikke kjent. I tilgjengelige kliniske data ble virkningen på LDL-kolesterolreduksjon ikke regnet for å være signifikant forskjellig fra monobehandling med simvastatin når LDL-kolesterol er regulert ved behandlingsstart.

Gjentatt administrering av simvastatin 40 eller 80 mg, den høyeste dosen registrert, påvirket ikke plasmanivåene for fenofibrinsyre ved steady state.

Spesielle populasjoner

Bærere av SLCO1B1-genets c.521T>C-allel har lavere OATP1B1-aktivitet. Dette betyr at eksponering (AUC) for den aktive hovedmetabolitten, simvastatinsyre er 120 % i heterozygote bærere (CT) av C-allelet og 221 % hos homozygote (CC) bærere i forhold til eksponeringen hos pasienter som har den vanligste genotypen (TT). C-allelet har en frekvens på 18 % i den europeiske populasjonen. Hos pasienter med SLCO1B1-polymorfisme er det risiko for økt eksponering for simvastatin, som kan føre til økt risiko for rhabdomyolyse (se pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke utført prekliniske studier med den faste dosekombinasjonen av Cholib.

Fenofibrat

Studier av akutt toksisitet har ikke gitt noen relevant informasjon om spesifikk toksisitet for fenofibrat.

I en tre-måneders oral ikke-klinisk studie hos rottearter med fenofibrinsyre, den aktive metabolitten for fenofibrat, ble det observert toksisitet for skjelettmuskulaturen (spesielt i muskler med type I langsomme oksidative myofibre) og hjertedegenerasjon, anemi og nedsatt kroppsvekt ved eksponeringsnivåer ≥ 50 ganger den humane eksponeringen for skjelett toksisitet og > 15 ganger for kardiomyotoksitet.

Det oppstod reversible ulcere og erosjoner i mage-tarm-kanalen hos hunder behandlet over 3 måneder ved eksponeringer rundt 7 ganger den kliniske AUC.

Studier på mutagenisitet av fenofibrat har vært negative.

Hos rotter og mus ble det funnet levertumorer i studier på karsinogenisitet, som skyldes peroksisomspreddning. Disse endringene er spesifikke for gnagere og har ikke blitt observert hos andre arter ved tilsvarende dosenivåer. Dette er ikke relevant for behandling av mennesker.

Studier av mus, rotter og kaniner avdekket ingen teratogen effekt. Det ble observert embryotoksiske effekter ved doser i området for maternal toksisitet. Forlengelse av gestasjonsperioden og vanskeligheter ved fødselen ble observert ved høye doser.

Det ble ikke oppdaget effekter på fertilitet i ikke-kliniske studier av reproduksjonstoksitet med fenofibrat. Det ble imidlertid oppdaget reversibel hypospermi og testikulær vakuolisering og umodenhet i eggstokkene i en studie av toksisitet med fenofibrinsyre ved gjentatt dosering hos unge hunder.

Simvastatin

Basert på konvensjonelle dyrestudier angående farmakodynamikk, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet finnes det ingen andre risikoer for pasienten enn de som forventes med hensyn til den farmakologiske mekanismen. Ved maksimalt tolererte doser hos både rotte og kanin produserte simvastatin ingen dødelige fostermisdannelser og hadde ingen effekter på fertilitet, reproduksjonsevnen eller neonatal utvikling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Butylhydroksyanisol (E320)
Laktosemonohydrat
Natriumlaurilsulfat
Stivelse, pregelatinisert (mais)
Natriumdokusat
Sukrose
Sitronsyre-monohydrat (E330)
Hypromellose (E464)
Krysspovidon (E1202)
Magnesiumstearat (E572)
Silifisert mikrokrystallinsk cellulose (bestående av cellulose, mikrokrystallin og silika, kolloidal vannfri)
Askorbinsyre (E300)

Filmdrasjering:

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert (E1203)
Titandioksid (E171)
Talkum (E553b)
Lecitin (fremstilt av soyabønne (E322))
Xantangummi (E415)
Rødt jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)
Paraoransje (E110)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Alu/Alu blisterpakninger
Pakningsstørrelser: 10, 30 og 90 tabletter, filmdrasjerte.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. august 2013
Dato for siste fornyelse: 16. mai 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cholib 145 mg/40 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én tablett, filmdrasjert inneholder 145 mg fenofibrat og 40 mg simvastatin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Én tablett, filmdrasjert inneholder 194,7 mg laktose (som monohydrat), 145 mg sukrose, 0,8 mg lecitin (fremstilt av soyabønne (E322)).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Oval, bikonveks, rødfarget, filmdrasjert med skrånker og inskripsjonen 145/40 på den ene siden. Diameterdimensjonene er 19,3 x 9,3 mm tilnærmet og tablettvekten er omtrent 840 mg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cholib er indisert som tilleggsbehandling til diett og mosjon hos voksne pasienter med høy kardiovaskulær risiko og dyslipidemi for å redusere triglyserider og øke HDL-kolesterolnivåer når LDL-kolesterolnivåer er tilstrekkelig regulert med tilsvarende dose simvastatinmonobehandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Det skal gis adekvat behandling for sekundære årsaker til hyperlipidemi, for eksempel ukontrollert diabetes mellitus type 2, hypotyreoidisme, nefrotisk syndrom, dysproteinemi, obstruktiv leversykdom, farmakologisk behandling (som orale estrogener) og alkoholisme, før Cholib-behandling vurderes, og pasienter skal settes på en standard kolesterol- og triglyserid-reducerende diett som følges under hele behandlingen.

Dosering

Den anbefalte dosen er én tablett om dagen. Grapefruktjuice bør unngås (se pkt. 4.5).

Responser på behandlingen skal overvåkes ved å måle lipidverdier i serum (totalkolesterol (TC), LDL-kolesterol, triglyserider (TG)).

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Ingen dosejustering er ikke nødvendig. Vanlig dose anbefales, med unntak av redusert nyrefunksjon med anslått glomerulær filtrasjonshastighet < 60 ml/min/1,73 m² der Cholib er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Cholib er kontraindisert hos pasienter med moderat til alvorlig nyreinsuffisiens og anslått glomerulær filtrasjonshastighet < 60 ml/min/1,73 m² (se pkt. 4.3).

Cholib skal brukes med forsiktighet hos pasienter med mild nyreinsuffisiens og anslått glomerulær filtrasjonshastighet 60 til 89 ml/min/1,73 m² (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Cholib har ikke blitt studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og er derfor kontraindisert i denne populasjonen (se pkt. 4.3).

Pediatrik populasjon

Cholib er kontraindisert hos barn og ungdom opp til 18 år gamle (se pkt. 4.3).

Samtidig behandling

Dosen av simvastatin må ikke overskride 20 mg/dag for pasienter som tar legemidler som inneholder elbasvir eller grazoprevir samtidig med Cholib. (Se pkt. 4.4 og 4.5.)

Administrasjonsmåte

Hver tablett skal svelges hel med et glass vann. Tablettene skal ikke knuses eller tygges. De kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet for virkestoffene, peanøtter, soya eller for noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 (se også pkt. 4.4)
- Kjent fotoallergi eller fototoksisk reaksjon under behandling med fibrater eller ketoprofen
- Aktiv leversykdom eller uforklarlige vedvarende forhøyninger av transaminaser i serum
- Kjent galleblæresykdom
- Kronisk eller akutt pankreatitt med unntak av akutt pankreatitt som følge av alvorlig hypertriglyseridemi
- Moderat til alvorlig nyreinsuffisiens (anslått glomerulær filtrasjonshastighet < 60 ml/min/1,73 m²)
- Samtidig administrasjon av potente CYP3A4-hemmere (midler som øker AUC ca. fem ganger eller mer) (f.eks. itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, hiv-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, nefazodon, inneholder cobicistat) (se pkt. 4.4 og 4.5)
- Samtidig administrering av gemfibrozil, ciklosporin eller danazol (se pkt.4.4 og 4.5)
- Samtidig administrering av glecaprevir/pibrentasvir (se pkt. 4.5)
- Pediatrik populasjon (alder under 18 år)
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6)
- Personlig anamnese med myopati og/eller rhabdomyolyse med statiner og/eller fibrater eller bekreftet forhøyning av kreatinfosfokinase over 5 ganger den øvre grensen for normal (ULN) under tidligere statinbehandling (se pkt. 4.4)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Muskel

Skjelett muskeltoksisitet, inkludert sjeldne tilfeller av rhabdomyolyse med eller uten nyresvikt, har blitt rapportert ved administrering av lipidnedsettende stoffer som fibrater og statiner. Det er kjent at risikoen for myopati med statiner og fibrater er knyttet til dosen av hver komponent samt fibratets natur.

Redusert funksjon av transportproteiner

Redusert funksjon av hepatiske OATP-transportproteiner kan øke den systemiske eksponeringen for simvastatin og øke risikoen for myopati og rhabdomyolyse. Redusert funksjon kan forekomme som resultat av hemming fra interagerende legemidler (f.eks. ciklosporin) eller hos pasienter som er bærere av genotypen SLCO1B1 c.521T>C.

Pasienter som er bærere av SLCO1B1-geneallelet (c.521T>C) som koder for et mindre aktivt OATP1B1-protein, har økt systemisk eksponering for simvastatin og økt risiko for myopati. Risikoen for myopati relatert til en høy dose (80 mg) simvastatin er ca. 1 % generelt uten genetisk testing.

Basert på resultatene fra SEARCH-undersøkelsen har, homozygote C-allelbærere (også kalt CC) behandlet med 80 mg en risiko på 15 % for myopati innen ett år, mens risikoen hos heterozygote C-allelbærere (CT) er 1,5 %. Den tilsvarende risikoen er 0,3 % hos pasienter som har den vanligste genotypen (TT) (se pkt. 5.2).

Immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM)

Det har forekommet sjeldne rapporter om immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM), en autoimmun myopati som er assosiert med statinbruk. Kjentegn ved IMNM er: proksimal muskelsvakhhet og forhøyet serumkreatinkinase som vedvarer til tross for seponering av statinbehandlingen; positivt antistoff for anti-HMG CoA-reduktase; muskelbiopsi som viser nekrotiserende myopati samt forbedring ved bruk av immunsuppressive midler. Ytterligere nevromuskulær og serologisk testing kan være nødvendig. Behandling med immunsuppressive midler kan være nødvendig. Vurder risikoen for IMNM nøye før start av behandling med et annet statin. Dersom det påbegynnes behandling med et annet statin, må tegn og symptomer på IMNM monitoreres.

Tiltak som reduserer risikoen for myopati som skyldes interaksjoner med legemidlet

Risikoen for muskeltoksisitet kan gå opp hvis Cholib administreres sammen med et annet fibrat, statin, niacin, fusidinsyre eller visse andre samtidige stoffer (for spesifikke interaksjoner, se pkt. 4.5). Leger som vurderer kombinert behandling med Cholib og lipidmodifiserende doser (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyre) eller legemidler som inneholder niacin, skal nøye veie den mulige nytten opp mot risikoene og nøye overvåke pasienter for tegn og symptomer på muskelsmerter, ømhet eller svakhhet, spesielt i løpet av de første månedene av behandlingen og når dosen til et av legemidlene økes.

Risikoen for myopati og rbdomyolyse er betydelig høyere ved samtidig bruk av simvastatin med potente hemmere av (CYP) 3A4 (se pkt. 4.5).

Simvastatin er et substrat av efflukstransportøren brystkreftresistensprotein (BCRP). Samtidig administrering av legemidler som hemmer BCRP (f.eks. elbasvir og grazoprevir), kan føre til økt plasmakonsentrasjon av simvastatin og en økt risiko for myopati. Dosejustering av simvastatin bør vurderes avhengig av forskrevet dose. Samtidig administrering av elbasvir og grazoprevir med simvastatin har ikke blitt studert. Dosen av simvastatin må imidlertid ikke overskride 20 mg/dag for pasienter som samtidig får legemidler som inneholder elbasvir eller grazoprevir (se pkt. 4.5).

Risiko for myopati økes ved høye nivåer av HMG-CoA-reduktasehemmende aktivitet i plasma (dvs. økte plasmanivåer av simvastatin og simvastatinsyre), noe som delvis kan skyldes interaksjon mellom legemidler som påvirker simvastatinmetabolismen og/eller transportbanene (se pkt. 4.5).

Cholib må ikke administreres samtidig med fusidinsyre. Det er rapportert om rbdomyolyse (inkludert dødsfall) hos pasienter som får et statin i kombinasjon med fusidinsyre (se pkt. 4.5). Hos pasienter der bruk av systemisk fusidinsyre er helt nødvendig, skal statinbehandling seponeres så lenge det gis fusidinsyrebehandling. Be pasienten rådføre seg med lege umiddelbart hvis vedkommende opplever symptomer på muskelsvakhhet, smerter eller ømhet.

Statinbehandling kan påbegynnes igjen sju dager etter siste dose fusidinsyre. I spesielle tilfeller der det trengs langvarig systemisk fusidinsyre, f.eks. for behandling av alvorlige infeksjoner, skal behovet for samtidig administrering av Cholib og fusidinsyre vurderes på særskilt grunnlag og under tett medisinsk oppfølging.

Måling av kreatinkinase

Kreatinkinase skal ikke måles etter anstrengende mosjon eller ved en annen plausibel årsak til kreatinkinaseøkning, da dette gjør det vanskelig å tolke verdien. Hvis kreatinkinasenivåene er betydelig forhøyet ved baseline ($> 5 \times$ ULN), skal nivåene måles på nytt innen 5 til 7 dager for å bekrefte resultatene.

Før behandlingen

Alle pasienter som begynner behandlingen eller som får økt sin dose av simvastatin, skal informeres om risikoen for myopati og å umiddelbart melde fra om eventuell uforklarlig muskelsmerter, ømhet og svakhet.

Utvis forsiktighet hos pasienter med predisponeringsfaktorer for rabdomyolyse. For å etablere en baseline-referanseverdi bør kreatinkinasenivået måles før behandlingen begynner i følgende situasjoner:

- Eldre ≥ 65 år
- Kvinne
- Nedsatt nyrefunksjon
- Ukontrollert hypotyreodisme
- Hypoalbuminemi
- Personlig eller familiær anamnese med arvelige muskelsykdommer
- Anamnese med tidligere muskeltoksisitet med et statin eller fibrat
- Alkoholmisbruk

I slike situasjoner skal risikoen ved behandling veies opp mot den mulige nytten, og klinisk overvåking anbefales.

For å etablere en baseline-referanseverdi bør kreatinfosfokinasenivåer måles, og klinisk overvåking anbefales.

Hvis en pasient har hatt tidligere muskelsykdom på et fibrat eller statin, må det utvises forsiktighet før behandling begynnes med et annet medlem av klassen. Hvis kreatinkinasenivåene er betydelig forhøyet ved baseline ($> 5 \times \text{ULN}$), skal behandlingen ikke starte.

Hvis det mistenkes myopati av annen årsak, må behandlingen seponeres.

Behandling med Cholib skal midlertidig stansen noen dager før større elektiv kirurgi og når større medisinsk eller kirurgisk tilstand må prioriteres.

Leversykdommer

Økninger i transaminasenivåer har blitt rapportert hos visse pasienter behandlet med simvastatin eller fenofibrat. I de fleste tilfellene var disse forhøyningene forbigående, mindre og asymptomatiske og krevde ikke seponering av behandlingen.

Transaminasenivåer må overvåkes før behandlingen begynner, hver 3. måned i løpet av de første 12 månedene av behandlingen og deretter ved jevne mellomrom. Vær oppmerksom på pasienter som får økte transaminasenivåer, og behandlingen skal seponeres dersom nivåene for aspartataminotransferase (ASAT) (også kjent som serum-glutamat-oksaloacetat-transaminase (SGOT)) og alaninaminotransferase (ALAT) (også kjent som serum-glutamat-pyruvat-transaminase (SGPT)) øker til over 3 ganger den øvre grensen i det normale verdiområdet.

Hvis det forekommer symptomer som tyder på hepatitt (f.eks. gulsott, pruritus) og diagnosen bekreftes ved laboratorietesting, skal Cholib-behandlingen seponeres.

Cholib skal brukes med forsiktighet hos pasienter som inntar store mengder alkohol.

Pankreatitt

Pankreatitt har blitt rapportert hos pasienter som tar fenofibrat (se pkt. 4.3 og 4.8). Denne forekomsten kan tyde på nedsatt effekt hos pasienter med alvorlig hypertriglyseridemi, en induert økning i pankreaszymer eller et sekundært fenomen mediert gjennom gallestein eller slamdannelse med obstruksjon av den felles gallegangen.

Nyrefunksjon

Cholib er kontraindisert ved moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Cholib skal brukes med forsiktighet hos pasienter med lett nyreinsuffisiens og anslått glomerulær filtrasjonshastighet 60 til 89 ml/min/1,73 m² (se pkt. 4.2).

Reversible forhøyninger i serumkreatinin har blitt rapportert hos pasienter som får monobehandling med fenofibrat eller samtidig administrert med statiner. Forhøyningene i serumkreatinin var generelt stabile over tid uten tegn på vedvarende økninger i serumkreatinin ved langtidsbehandling, og returnerte som regel til baseline etter seponering av behandlingen.

Under kliniske forsøk hadde 10 % av pasienter en kreatininøkning på over 30 mikromol/l i forhold til baseline med samtidig administrert fenofibrat og simvastatin sammenlignet med 4,4 % med statinmonobehandling. 0,3 % av pasientene som fikk samtidig behandling, hadde klinisk relevante økninger i kreatininnivåer > 200 mikromol/l.

Behandlingen skal seponeres når kreatininnivået er 50 % høyere enn den øvre grensen for normalverdien. Det anbefales at kreatinin måles i løpet av de første 3 månedene etter start av behandlingen og deretter ved jevne mellomrom.

Interstitiell lungesykdom

Tilfeller av interstitiell lungesykdom har blitt rapportert med visse statiner og med fenofibrat, spesielt ved langtidsbehandling (se pkt. 4.8). Symptomer på dette kan inkludere dyspné, tørrhoste og forverring av generell helse (tretthet, vekttap og feber). Hvis det mistenkes at en pasient har utviklet interstitiell lungesykdom, skal Cholib-behandling seponeres.

Diabetes mellitus

Det finnes bevis som tyder på at statiner som en klasse hever blodsukkeret og, hos visse pasienter med høy risiko for fremtidig diabetes, kan produsere et nivå av hyperglykemi hvor formal diabetesbehandling er egnet. Risikoen oppveies imidlertid av reduksjonen i vaskulær risiko med statiner og skal derfor ikke være grunn til å stoppe statinbehandling. Pasienter med risiko (fastende glukose 5,6 til 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², hevede triglyserider, hypertensjon) skal overvåkes både klinisk og biokjemisk i henhold til nasjonale retningslinjer.

Venotromboemboliske hendelser

I FELT-studien ble det rapportert en statistisk signifikant økning i forekomsten av lungeemboli (0,7 % i placebogruppen sammenlignet med 1,1 % i fenofibratgruppen; $p = 0,022$) og en statistisk ikke-signifikant økning i dyp venetrombose (placebo 1,0 %, 48/4900 pasienter) sammenlignet med fenofibrat 1,4 % (67/4895); $p = 0,074$. Den økte risikoen for venetrombotiske hendelser kan være knyttet til det økte homocysteinnivået, en risikofaktor for trombose og andre uidentifiserte faktorer. Den kliniske signifikansen av dette er ikke klar. Utvis derfor forsiktighet hos pasienter med anamnese med lungeemboli.

Myasthenia gravis

I noen få tilfeller, har statiner blitt rapportert å indusere de novo eller forverre eksisterende myasthenia gravis eller okulær myasteni (se pkt. 4.8). [Preparatnavn] skal seponeres ved forverring av symptomer. Tilbakefall når samme eller et annet statin ble (re-) administrert har blitt rapportert.

Hjelpestoffer

Da dette legemidlet inneholder laktose, må det ikke brukes av pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, Lapp-laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon.

Da dette legemidlet inneholder sukrose, må det ikke brukes av pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose-malabsorpsjon eller sukrase-isomaltase-insuffisiens.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med Cholib.

Interaksjoner relevant for monobehandlinger

Hemmere av CYP 3A4

Simvastatin er et substrat av cytokrom P450 3A4.

Flere mekanismer kan føre til potensielle interaksjoner med HMG-CoA-reduktasehemmere. Legemidler eller naturprodukter som hemmer visse enzymer (f.eks. CYP3A4) og/eller transportbaner (f.eks. OATP1B), kan øke plasmakonsentrasjonen av simvastatin og simvastatinsyre og kan føre til økt risiko for myopati/rabdomyolyse.

Potente hemmere av cytokrom P450 3A4 øker risikoen for myopati og rabdomyolyse ved å øke konsentrasjonen av HMG-CoA-reduktasehemmende aktivitet i plasma under behandling med simvastatin. Slike hemmere inkluderer itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir) og nefazodon.

Kombinasjon med itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir) erytromycin, klaritromycin, telitromycin og nefazodon er kontraindisert (se pkt. 4.3). Hvis behandling med itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, erytromycin, klaritromycin eller telitromycin ikke kan unngås, må behandling med Cholib seponeres i løpet av behandlingen. Det må utøves forsiktighet når Cholib kombineres med visse andre mindre potente CYP 3A4-hemmere: flukonazol, verapamil eller diltiazem (se pkt. 4.3 og 4.4).

Se forskrivningsinformasjonen til alle legemidler som brukes samtidig, for å få ytterligere informasjon om potensielle interaksjoner med simvastatin og/eller potensialet for enzym- eller transportendringer og mulige justeringer av dose og regimer.

Danazol

Risikoen for myopati og rabdomyolyse er høyere ved samtidig administrering av danazol med simvastatin. Dosen av simvastatin skal ikke overskride 10 mg daglig hos pasienter som tar danazol. Samtidig administrering av Cholib er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Ciklosporin

Risikoen for myopati/rabdomyolyse er høyere ved samtidig administrering av ciklosporin med simvastatin. Selv om mekanismen ikke er fullstendig klarlagt, er det kjent at ciklosporin øker plasmaeksposeringen (AUC) for simvastatinsyre, formodentlig delvis på grunn av hemming av CYP 3A4 og OATP-1B1-transporter. Da dosen av simvastatin ikke skal overskride 10 mg daglig hos pasienter som tar ciklosporin, er administrering av Cholib samtidig med ciklosporin kontraindisert (se pkt 4.3).

Amiodaron, amlodipin, diltiazem og verapamil

Risikoen for myopati og rabdomyolyse er høyere ved bruk av amiodaron, amlodipin, diltiazem eller verapamil samtidig med simvastatin 40 mg per dag.

I et klinisk forsøk ble det rapportert om myopati hos 6 % av pasienter som får simvastatin 80 mg og amiodaron, sammenlignet med 0,4 % hos pasienter som kun får simvastatin 80 mg.

Samtidig administrering av amlodipin og simvastatin forårsaket en 1,6-gangers økning i eksponeringen for simvastatinsyre.

Samtidig administrering av diltiazem og simvastatin forårsaket en 2,7-gangers økning i eksponeringen for simvastatinsyre, formodentlig på grunn av hemming av CYP 3A4.

Samtidig administrering av verapamil og simvastatin resulterte i en 2,3-gangers økning i plasmaeksposeringen for simvastatinsyre, formodentlig delvis på grunn av hemming av CYP 3A4.

Dosen av Cholib skal derfor ikke overskride 145 mg/20 mg per dag hos pasienter som tar amiodaron, amlodipin, diltiazem eller verapamil.

Hemmere av brystkreftr Resistensprotein (BCRP)

Samtidig administrering av legemidler som hemmer BCRP, inkludert produkter som inneholder elbasvir eller grazoprevir, kan føre til økt plasmakonsentrasjon av simvastatin og en økt risiko for myopati (se pkt. 4.2 og 4.4).

Andre statiner og fibrater

Gemfibrozil gir en 1,9-gangers økning av AUC for simvastatinsyre, muligens på grunn av hemming av glukuronideringsbanen. Risikoen for myopati og rabdomyolyse er betydelig høyere ved bruk av gemfibrozil samtidig med simvastatin. Risikoen for rabdomyolyse er også høyere hos pasienter som samtidig får andre fibrater eller statiner. Administrering av Cholib samtidig med gemfibrozil, andre fibrater eller statiner er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Niacin (nikotinsyre)

Tilfeller av myopati/rabdomyolyse har blitt knyttet til samtidig administrering av statiner og niacin (nikotinsyre) ved lipidmodifiserende doser (≥ 1 g/dag), som henger sammen med at niacin og statiner alene kan forårsake myopati.

Leger som vurderer kombinert behandling med Cholib og lipidmodifiserende doser (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyre) eller legemidler som inneholder niacin, skal nøye veie den mulige nytten opp mot risikoene og nøye overvåke pasienter for tegn og symptomer på muskelsmerter, ømhet eller svakhet, spesielt i løpet av de første månedene av behandlingen og når dosen til et av legemidlene økes.

Fusidinsyre

Risikoen for myopati, inkludert rabdomyolyse, kan være høyere ved administrering av systemisk fusidinsyre samtidig med statiner. Samtidig administrering av denne kombinasjonen kan forårsake økte plasmakonsentrasjoner for begge midler. Interaksjonsmekanismen (om det er farmakodynamikk eller farmakokinetikk eller begge deler) er ennå ikke kjent. Det er rapportert om rabdomyolyse (inkludert dødsfall) hos pasienter som får denne kombinasjonen.

Hvis behandling med fusidinsyre er nødvendig, skal behandling med Cholib seponeres så lenge det gis fusidinsyrebehandling. (Se også pkt. 4.4.)

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice hemmer CYP 3A4. Samtidig inntak av store mengder (over 1 liter daglig) grapefruktjuice og simvastatin resulterte i en 7-gangers økning i plasmaeksposeringen for simvastatinsyre. Inntak av 240 ml grapefruktjuice om morgenen og simvastatin om kvelden resulterte også i en 1,9-gangers økning i plasmaeksposeringen for simvastatinsyre. Inntak av grapefruktjuice under behandling med Cholib skal derfor unngås.

Kolkisin

Det er rapportert om myopati og rabdomyolyse med samtidig administrasjon av kolkisin og simvastatin hos pasienter med nyreinsuffisiens. Det er derfor tilrådelig med nøye klinisk overvåking av slike pasienter som tar kolkisin og Cholib.

Vitamin K-antagonister

Fenofibrat og simvastatin forsterker virkningene av vitamin K-antagonister og kan øke risikoen for blødning. Det anbefales at dosen disse orale antikoagulantene reduseres med omtrent én tredjedel på starten av behandlingen og deretter justeres gradvis om nødvendig i henhold til overvåket INR (International Normalised Ratio). INR skal fastslås før Cholib påbegynnes og ofte nok under tidlig behandling til å sikre at det ikke oppstår noen signifikant endring i INR. Så snart stabil INR er

dokumentert, kan den overvåkes ved intervallene som til vanlig er anbefalt for pasienter som tar disse orale antikoagulanter. Hvis dosen av Cholib endres eller seponeres, skal den samme prosedyren gjentas. Cholib-behandling har ikke blitt knyttet til blødning hos pasienter som tar antikoagulanter.

Glitazoner

Det er rapportert om visse tilfeller av reversibel paradoksal reduksjon av HDL-kolesterol under samtidig administrering av fenofibrat og glitazoner. Det anbefales derfor å overvåke HDL-kolesterol hvis Cholib administreres samtidig med et glitazon og å stoppe en av behandlingene hvis HDL-kolesterolet er for lavt.

Rifampicin

Siden rifampicin er en potent CYP 3A4-induser som forstyrrer simvastatinmetabolismen, kan pasienter som får langtidsbehandling med rifampicin (f.eks. behandling av tuberkulose) erfare tap i effektiviteten til simvastatin. Hos friske frivillige var plasmaeksposeringen for simvastatinsyre redusert med 93 % ved samtidig administrering av rifampicin.

Virkn timer på farmakokinetikken til andre legemidler

Fenofibrat og simvastatin er ikke CYP 3A4-hemmere eller -indusere. Det er derfor ikke forventet at Cholib påvirker plasmakonsentrasjoner av stoffer metabolisert via CYP 3A4.

Fenofibrat og simvastatin er ikke hemmere av CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 1A2. Fenofibrat er en mild til moderat hemmer av CYP 2C9 og en svak hemmer av CYP 2C19 og CYP 2A6.

Pasienter som får samtidig administrering av Cholib og legemidler som metaboliseres av CYP 2C19, CYP 2A6 eller spesielt CYP 2C9 med en smal terapeutisk indeks, skal overvåkes, og hvis nødvendig anbefales dosejustering av disse legemidlene.

Interaksjon mellom simvastatin og fenofibrat

Virkningene av gjentatt administrering av fenofibrat på farmakokinetikken for enkle og multiple doser av simvastatin har blitt undersøkt i to små studier (n = 12) etterfulgt av en større (n = 85) hos friske personer.

I én studie var AUC for simvastatinsyren (SVA), en aktiv hovedmetabolitt av simvastatin, redusert med 42 % (90 % CI 24 % - 56 %) når en enkelt dose av 40 mg simvastatin ble kombinert med gjentatt administrering av fenofibrat 160 mg. I den andre studien [Bergman et al, 2004] førte gjentatt administrering av både simvastatin 80 mg og fenofibrat 160 mg til en reduksjon i AUC for SVA på 36 % (90 % CI 30 % - 42 %). I den større studien ble det observert en reduksjon på 21 % (90 % CI 14 % - 27 %) i AUC for SVA etter gjentatt administrering av simvastatin 40 mg samtidig med fenofibrat 145 mg om kvelden. Dette var ikke signifikant forskjellig fra reduksjonen på 29 % (90 % CI 22 % - 35 %) i AUC for SVA som var observert når samtidig administrasjon ble utført med 12 timers mellomrom: simvastatin 40 mg om kvelden og fenofibrat 145 mg om morgenen.

Det ble ikke undersøkt om fenofibrat hadde en virkning på andre aktive metabolitter av simvastatin.

Den eksakte interaksjonsmekanismen er ikke kjent. I tilgjengelige kliniske data ble virkningen på LDL-kolesterolreduksjon ikke regnet for å være signifikant forskjellig fra monobehandling med simvastatin når LDL-kolesterol er regulert ved behandlingsstart.

Gjentatt administrering av simvastatin 40 eller 80 mg, den høyeste dosen registrert, påvirket ikke plasmanivåene for fenofibrinsyre ved steady state.

Forskrivningsanbefalinger for interagerende stoffer står oppsummert i tabellen nedenfor (se også pkt. 4.2 og 4.3).

| Interagerende stoffer | Forskrivningsanbefalinger |
|---|----------------------------------|
| Potente CYP 3A4-hemmere: Itrakonazol | Kontraindisert med Cholib |

| Interagerende stoffer | Forskrivningsanbefalinger |
|--|---|
| Ketokonazol Flukonazol Posakonazol Erytromycin Klaritromycin Telitromycin HIV-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir) Nefazodon Cobicistat | |
| Danazol Ciklosporin | Kontraindisert med Cholib |
| Gemfibrozil, andre statiner og fibrater | Kontraindisert med Cholib |
| Amiodaron Verapamil Diltiazem Amlodipin | Kontraindisert med Cholib 145 mg/40 mg |
| Elbasvir Grazoprevir | Kontraindisert med Cholib 145 mg/40 mg |
| Glecaprevir Pibrentasvir | Kontraindisert med Cholib |
| Niacin (nikotinsyre) ≥ 1 g/dag | Unngås med Cholib, med mindre den kliniske nytten oppveier risikoen Overvåk pasienter for tegn og symptomer på muskelsmerter, ømhet eller svakhet. |
| Fusidinsyre | Pasienter må overvåkes nøye. Midlertidig avbrudd i Cholib-behandlingen kan vurderes. |
| Grapefruktjuice | Unngås ved bruk av Cholib |
| Vitamin K-antagonister | Juster dosen av disse antikoagulantene i henhold til overvåket INR |
| Glitazoner | Overvåk HDL-kolesterol og stopp en av behandlingene (glitazon eller Cholib) hvis HDL-kolesterol er for lavt |

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Cholib

Siden simvastatin er kontraindisert under graviditet (se nedenfor), er Cholib kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3).

Fenofibrat

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av fenofibrat hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist embryotoksiske effekter ved doser i området for maternal toksisitet (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Fenofibrat skal derfor brukes under graviditet etter en nøye vurdering av nytte/risiko.

Simvastatin

Simvastatin er kontraindisert under graviditet. Sikkerheten hos gravide er ikke fastslått. Maternal behandling med simvastatin kan redusere fosternivåene av mevalonat, som er en forløper til kolesterolbiosyntese. På grunn av dette må simvastatin ikke brukes hos kvinner som er gravide, prøver å bli gravide eller som mistenker at de er gravide. Behandling simvastatin må seponeres så lenge graviditeten varer eller til det slås fast at kvinnen ikke er gravid.

Amming

Det er ikke kjent om fenofibrat, simvastatin og/eller deres metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Cholib er derfor kontraindisert under amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det er observert reversible effekter på fertilitet hos dyr (se pkt. 5.3).

Det finnes ingen kliniske data om effekten av Cholib på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fenofibrat har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Det er rapportert om sjeldne tilfeller etter markedsføring av svimmelhet ved bruk med simvastatin. Denne bivirkningen må tas hensyn til når man kjører eller bruker maskiner under Cholib-behandling.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste legemiddelrelaterte bivirkningene under Cholib-behandling er økt blodkreatinin, infeksjoner i øvre luftveier, økt blodplatetall, gastroenteritt og økt alanin-aminotransferase.

Bivirkningstabell

I løpet av fire dobbeltblinde kliniske forsøk i en periode på 24 uker ble 1237 pasienter behandlet med samtidig administrering av fenofibrat og simvastatin. I en samlet analyse av disse fire forsøkene var frekvensen av seponering som følge av behandlingsrelaterte bivirkninger 5,0 % (51 forsøkspersoner av 1012) etter 12 ukers behandling med fenofibrat og simvastatin 145 mg/20 mg per dag og 1,8 % (4 forsøkspersoner av 225) etter 12 ukers behandling med fenofibrat og simvastatin 145 mg/40 mg per dag.

Behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert hos pasienter som får samtidig administrering av fenofibrat og simvastatin, står oppført nedenfor etter organklasse og frekvens.

Bivirkningene av Cholib er på linje med det som er kjent fra de to aktive hjelpestoffene: fenofibrat og simvastatin.

Frekvensene av bivirkninger er rangert i henhold til følgende: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Bivirkninger observert med samtidig administrering av fenofibrat og simvastatin (Cholib)

| Organklasse | Bivirkninger | Frekvens |
|---|--|----------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Infeksjon i øvre luftveier, gastroenteritt | vanlige |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Økt blodplattetall | vanlige |
| Sykdommer i lever og galleveier | Økt alanin-aminotransferase | vanlige |
| Hud- og underhudssykdommer | Dermatitt og eksem | mindre vanlige |
| Undersøkelser | Økt blodkreatinin (se pkt. 4.3 and 4.4) | svært vanlige |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Økt blodkreatinin: 10 % av pasientene hadde en kreatininøkning i forhold til baseline på over 30 mikromol/l ved samtidig administrering fenofibrat og simvastatin sammenlignet med 4,4 % ved statinmonobehandling. 0,3 % av pasientene som fikk samtidig administrering hadde klinisk relevante økninger i kreatinin til verdier > 200 mikromol/l.

Ytterligere informasjon om de enkelte virkestoffene i den faste dosekombinasjonen

Ytterligere bivirkninger tilknyttet bruken av legemidler som inneholder simvastatin eller fenofibrat, og som ifølge kliniske prøver og erfaring etter markedsføring kan forekomme med Cholib, står oppført nedenfor. Frekvenskategorier er basert på informasjon fra preparatomtalen for simvastatin og fenofibrat som er tilgjengelig i EU.

| Organklasse | Bivirkninger (fenofibrat) | Bivirkninger (simvastatin) | Frekvens |
|---|--|--|----------------|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Redusert hemoglobin Redusert antall hvite blodlegemer | | sjeldne |
| | | Anemi | sjeldne |
| Forstyrrelser i immunsystemet | Overfølsomhet | | sjeldne |
| | | Anafylaksi | svært sjeldne |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | | Diabetes mellitus**** | ikke kjent |
| Psykiatriske lidelser | | Søvnløshet | svært sjeldne |
| | | Søvnforstyrrelser, inkludert mareritt, depresjon | ikke kjent |
| Nevrologiske sykdommer | Hodepine | | mindre vanlige |
| | | Parestesi, svimmelhet, perifer neuropati | sjeldne |
| | | Hukommelsessvikt/-tap | sjeldne |
| | | Myasthenia gravis | ikke kjent |
| Øyesykdommer | | Tåkesyn, synssvekkelse | sjeldne |
| | | Okulær myasteni | ikke kjent |
| Karsykdommer | Tromboemboli (lungeemboli, dyp venetrombose)* | | mindre vanlige |

| Organklasse | Bivirkninger (fenofibrat) | Bivirkninger (simvastatin) | Frekvens |
|--|--|---|-----------------------|
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | | Interstitiell lungesykdom | ikke kjent |
| Gastrointestinale sykdommer | Gastrointestinale tegn og symptomer (magesmerter, kvalme, brekninger, diaré, flatulens) | | vanlige |
| | Pankreatitt* | | mindre vanlige |
| | | Forstoppelse, dyspepsi | sjeldne |
| Sykdommer i lever og galleveier | Økte transaminaser | | vanlige |
| | Kolelitiase | | mindre vanlige |
| | Komplikasjoner forbundet med kolelitiase (f.eks. kolecystitt, kolangitt, gallekolikk osv.) | | ikke kjent |
| | | Økt gamma-glutamyltransferase | sjeldne |
| | | Hepatitt/gulsott Leversvikt | svært sjeldne |
| Hud- og underhudssykdommer | Alvorlige kutane reaksjoner (f.eks. erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse osv.) | | ikke kjent |
| | Overfølsomhet på hud (f.eks. utslett, pruritus, urtikaria) | | mindre vanlige |
| | Alopeci | | sjeldne |
| | Fotosensibiliseringsreaksjoner | | sjeldne |
| | | Overfølsomhetssyndrom*** | sjeldne |
| | | Legemiddelinduserte lichenoide utbrudd | svært sjeldne |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Muskelsykdommer (f.eks. myalgi, myositt, muskelpasmer og svakhet) | | mindre vanlige |
| | Rabdomyolyse med eller uten nyresvikt (se pkt. 4.4), | | sjeldne |
| | | Myopati** Tendinopati Immunmediert nekrotiserende myopati (se pkt. 4.4) | sjeldne ikke kjent |
| | | Muskelruptur | svært sjeldne |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer | Seksuell dysfunksjon | | mindre vanlige |
| | | Erekttil dysfunksjon | ikke kjent |
| | | Gynekomasti | svært sjeldne |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | | Asteni | sjeldne |

| Organklasse | Bivirkninger (fenofibrat) | Bivirkninger (simvastatin) | Frekvens |
|---------------|---|-----------------------------------|---------------|
| Undersøkelser | Økt homocysteinnivå i blod (se pkt. 4.4)***** | | svært vanlige |
| | Økt blodurea | | sjeldne |
| | | Økt alkalisk fosfatase i blod | sjeldne |
| | | Økt kreatinfosfokinasenivå i blod | sjeldne |
| | | Økt glykosylert hemoglobin | ikke kjent |
| | | Økt blodsukker | ikke kjent |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Pankreatitt

*I FIELD-studien, et randomisert placebokontrollert forsøk med 9795 pasienter med diabetes mellitus type 2, ble det observert en statistisk signifikant økning i tilfeller av pankreatitt hos pasienter som fikk fenofibrat sammenlignet med pasienter som fikk placebo (0,8 % sammenlignet med 0,5 %; p = 0,031).

Tromboembolisme

I FIELD-studien ble det rapportert om en statistisk signifikant økning i forekomsten av lungeemboli (0,7 % [32/4900 pasienter] i placebogruppen sammenlignet med 1,1 % [53/4895 pasienter] i fenofibratgruppen; p = 0,022) og om en statistisk ikke-signifikant økning i dype venetromboser (placebo: 1,0 % [48/4900 pasienter] sammenlignet med fenofibrat 1,4 % [67/4895 pasienter]; p = 0,074).

Myopati

**I et klinisk forsøk forekom myopati oftere hos pasienter behandlet med simvastatin 80 mg/dag sammenlignet med pasienter behandlet med 20 mg/dag (henholdsvis 1,0 % sammenlignet 0,02 %).

Overfølsomhetssyndrom

***Det er i sjeldne tilfeller blitt rapportert om et tilsynelatende overfølsomhetssyndrom, som har inkludert noen av følgende virkninger: angioødem, lupuslignende syndrom, polymyalgia revmatika, dermatomyositt, vaskulitt, trombocytopeni, eosinofili, økt erytrocyttsekningsreaksjon (ESR), artritt og artralgi, urtikaria, fotosensibilisering, feber, rødme, dyspné og ubehag.

Diabetes mellitus

****Diabetes mellitus: Pasienter med risiko (fastende glukose 5,6 til 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², hevede triglyserider, hypertensjon) skal overvåkes både klinisk og biokjemisk i henhold til nasjonale retningslinjer.

Økt homocysteinnivå i blod

*****I FELT-studien var den gjennomsnittlige økningen i blodhomocysteinnivåer 6,5 mikromol/l hos pasienter behandlet med fenofibrat, og økningen var reversibel ved seponering av fenofibratbehandlingen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.**

4.9 Overdosering

Cholib

Ingen spesifikk motgift er kjent. Hvis det mistenkes overdosering skal egnede støttetiltak og symptomatisk behandling gis ved behov.

Fenofibrat

Kun marginale tilfeller av overdosering av fenofibrat er mottatt. I de fleste tilfellene ble det ikke rapportert om symptomer på overdosering. Fenofibrat kan ikke elimineres ved hemodialyse.

Simvastatin

Det er rapportert om noen få tilfeller av overdosering av simvastatin; den største dosen som ble tatt, var 3,6 g. Alle pasienter kom seg uten følgetilstander. Det finnes ingen spesifikk behandling i tilfelle overdosering. I så fall skal støttende tiltak og symptomatisk behandling gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Lipidmodifiserende stoffer, HMG-CoA-reduktasehemmere kombinert med andre lipidmodifiserende stoffer, ATC-kode: C10BA04

Virkningsmekanisme

Fenofibrat

Fenofibrat er et fibrinsyrederivativ med lipidmodifiserende effekter rapportert hos mennesker som medieres via aktivering av peroksisomproliferator-aktivert reseptortype alfa (PPAR α).

Gjennom aktivering av PPAR α , aktiverer fenofibrat produksjon av lipoproteinlipase og reduserer produksjon av apoprotein CIII. Aktivering av PPAR α induserer også en økning i syntesen av apoprotein AI og AII.

Simvastatin

Simvastatin, som er et inaktivt lakton, hydrolyseres i leveren til den tilsvarende aktive beta-hydroksysyreformen som har en potent aktivitet ved hemming av HMG-CoA-reduktase (3-hydrokso-3-metylglutaryl-CoA-reduktase). Dette enzymet katalyserer omdannelsen av HMG-CoA til mevalonat, et tidlig og hastighetsbegrensende trinn i biosyntesen av kolesterol.

Cholib:

Cholib inneholder fenofibrat og simvastatin, som har forskjellige virkemåter som beskrevet ovenfor.

Farmakodynamiske effekter

Fenofibrat

Studier med fenofibrat på lipoproteinfraksjoner viser reduksjoner i nivåene av LDL- og VLDS-kolesterol. Nivåene av HDL-kolesterol øker ofte. LDL- og VLDL-triglyserider reduseres. Den samlede effekten er en reduksjon i den relative mengden lipoproteiner med lav og veldig lav tetthet i forhold til mengden lipoproteiner med høy tetthet.

Fenofibrat har en urikosurisk effekt som fører til en reduksjon i urinsyrenivået på rundt 25 %.

Simvastatin

Simvastatin har vist seg å redusere både normale og forhøyede konsentrasjoner av LDL-kolesterol. LDL dannes fra protein med svært lav tetthet (VLDL) og kataboliseres hovedsakelig av LDL-reseptoren med høy affinitet. Mekanismen til den LDL-reduserende effekten av simvastatin kan involvere både reduksjon av VLDL-kolesterolkonsentrasjon og induksjon av LDL-reseptoren, som fører til redusert produksjon og økt katabolisme av LDL-kolesterol. Apolipoprotein B faller også betydelig under behandling med simvastatin. I tillegg gir simvastatin en moderat økning i HDL-kolesterol og en reduksjon i plasma-TG. Som følge av disse endringene er forholdet mellom totalkolesterol og HDL-kolesterol samt mellom LDL-kolesterol og HDL-kolesterol redusert.

Cholib

Effektene av henholdsvis simvastatin og fenofibrat er komplementære.

Klinisk effekt og sikkerhet

Cholib

Fire pivotale kliniske studier ble utført i det kliniske programmet. Totalt 7583 pasienter med blandet dyslipidemi påbegynte en innkjøringsperiode på statin. Av disse ble 2474 pasienter randomisert for 24 ukers behandling, 1237 pasienter fikk samtidig administrering av fenofibrat og simvastatin, og 1230 pasienter fikk monobehandling med statin, alle administrert om kvelden.

Brukt statintype og -dose:

| Studie | Statin 6 ukers innkjøring | Uke 0 til uke 12 | | Uke 12 til uke 24 | |
|--------|---------------------------|-----------------------|--------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| | | Statinmono-behandling | Fenofibrat/simvastatin i kombinasjon | Statinmono-behandling | Fenofibrat/simvastatin i kombinasjon |
| 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

I 0502-studien ble det evaluert en konstant dose fenofibrat-simvastatin-kombinasjon og statin sammenligningspreparat gjennom hele den 24-ukers dobbeltblinde perioden. Det primære effektkriteriet var superioritet hos kombinasjonen av fenofibrat 145 mg og simvastatin 40 mg sammenlignet med simvastatin 40 mg når det gjaldt reduksjon i TG og LDL-kolesterol og økning i HDL-kolesterol etter 12 uker.

Etter 12 uker og 24 uker viste kombinasjonen av fenofibrat 145 mg og simvastatin 40 mg (F145/S40) superioritet over simvastatin 40 mg (S40) for reduksjon i TG og økning i HDL-kolesterol.

Kombinasjonen F145/S40 viste superioritet over S40 for reduksjon i LDL-kolesterol kun etter 24 uker, fra en ikke-signifikant ekstra 1,2 % reduksjon i LDL-kolesterol etter 12 uker til en statistisk signifikant 7,2 % reduksjon etter 24 uker.

| Prosentvis endring av TG, LDL-kolesterol og HDL-kolesterol i forhold til baseline over 12 og 24 uker | | | | |
|---|------------------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------|
| Full analyseprøve | | | | |
| Lipidparametre (mmol/l) | Feno 145 + Simva 40 (N=221) | Simva 40 (N = 219) | Behandlingssammenligning* | P-verdi |
| Etter 12 uker | % endring middelverdi (SD) | | | |
| TG | -27,18 (36,18) | -0,74 (39,54) | -28,19 (-32,91; -23,13) | <0,001 |
| LDL-kolesterol | -6,34 (23,53) | -5,21 (22,01) | -1,24 (-5,22; 2,7) | 0,539 |
| HDL-kolesterol | 5,77 (15,97) | -0,75 (12,98) | 6,46 (3,83; 9,09) | <0,001 |
| Etter 24 uker | % endring middelverdi (SD) | | | |
| TG | -22,66 (43,87) | 1,81 (36,64) | -27,56 (-32,90; -21,80) | <0,001 |
| LDL-kolesterol | -3,98 (24,16) | 3,07 (30,01) | -7,21 (-12,20; -2,21) | 0,005 |
| HDL-kolesterol | 5,08 (16,10) | 0,62 (13,21) | 4,65 (1,88; 7,42) | 0,001 |

*Behandlingssammenligningen består av forskjellen mellom LS-middelverdiene for Feno 145 + Simva 40 og Simva 40, så vel som tilsvarende 95 % CI.

Resultatene for overvåkede biologiske parametre etter 24 uker står oppført i tabellen nedenfor. F145/S40 demonstrerte statistisk signifikant superioritet for alle parametre unntatt ApoA1-økning.

| ANCOVA (kovariansanalyse) av prosentvis endring i total kolesterol, ikke-HDL-kolesterol, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI og fibrinogen i forhold til baseline over 24 uker – Full analyseprøve | | | | | |
|---|--------------------------|----------|-------------------------|----------------------------------|----------------|
| Parameter | Behandlingsgruppe | N | Middelverdi(SD)* | Behandlingssammenligning* | P-verdi |
| TC (mmol/l) | Feno 145 + | 213 | -4,95 (18,59) | -6,76 (-10,31; -3,20) | <0,001 |
| | Simva 40 | 203 | 1,69 (20,45) | | |
| Ikke-HDL-kolesterol (mmol/l) | Feno 145 + | 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 + | 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 + | 204 | -2,95 (21,88) | -9,26 (-13,70; -4,82) | <0,001 |
| | Simva 40 | 194 | 6,04 (26,29) | | |
| | Simva 40 | | | | |

| ANCOVA (kovariansanalyse) av prosentvis endring i total kolesterol, ikke-HDL-kolesterol, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI og fibrinogen i forhold til baseline over 24 uker – Full analyseprøve | | | | | |
|---|--------------------------|----------|-------------------------|-----------------------------------|----------------|
| Parameter | Behandlingsgruppe | N | Middelverdi(SD)* | Behandlings-sammenligning* | P-verdi |
| Apo B/Apo AI | Feno 145 + | 204 | -4,93 (41,66) | -8,29 (-15,18; -1,39) | 0,019 |
| | Simva 40 | 194 | 3,08 (26,85) | | |
| | Simva 40 | | | | |
| Fibrinogen* (g/l) | Feno 145 + | 202 | -29 (0,04) | -0,30 (-0,41; -0,19) | <0,001 |
| | Simva 40 | 192 | 0,01 (0,05) | | |
| | Simva 40 | | | | |

*Behandlings-sammenligningen består av forskjellen mellom LS-middelverdiene for Feno 145 + Simva 40 og Simva 40, så vel som tilsvarende 95 % CI. LS (minste kvadraters middelverdi) SD (standardavvik)

Cholib 145/20

I 0501-studien ble det evaluert 2 forskjellige doser med fenofibrate-simvastatin-kombinasjon sammenlignet med simvastatin 40 mg i en 24 ukers dobbeltblind periode. Det primære effektkriteriet var superioritet hos kombinasjonen av fenofibrat 145 mg og simvastatin 20 mg sammenlignet med simvastatin 40 mg når det gjaldt reduksjon i TG og HDL-kolesterol og ikke-inferioritet for reduksjon i LDL-kolesterol etter 12 uker.

| Prosentvis endring i forhold til baseline over 12 uker | | | | |
|---|---|--|-----------------------------------|----------------|
| Full analyseprøve | | | | |
| Lipidparameter | Feno 145 + Simva 20 (N = 493) Middelverdi (SD) | Simva 40 (N = 505) Middelverdi (SD) | Behandlings-sammenligning* | P-verdi |
| TG (mmol/l) | -28,20 (37,31) | -4,60 (40,92) | -26,47 (-30,0; -22,78) | <0,001 |
| LDL-kolesterol (mmol/l) | -5,64 (23,03) | -10,51 (22,98) | 4,75 (2,0; 7,51) | NA |
| HDL-kolesterol (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 |
| Ikke-HDL-kolesterol (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 |

*Behandlings-sammenligning: forskjellen mellom LS-middelverdiene for Feno 145 + Simva 20 og Simva 40, så vel som det tilhørende 95 % konfidensintervallet

Etter de første 12 ukene med behandling viste kombinasjonen av fenofibrat 145 mg og simvastatin 20 mg superioritet over simvastatin 40 mg for reduksjon i TG og økning i HDL-kolesterol, men oppfylte ikke kriteriene for ikke-inferioritet når det gjaldt LDL-kolesterol. Kombinasjonen av fenofibrat 145 mg med simvastatin 20 mg demonstrerte statistisk signifikant superioritet for apoA1-økning samt fibrinogenreduksjon sammenlignet med simvastatin 40 mg.

Støttende studie

Lipidforsøket ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) var en randomisert placebokontrollert studie av 5518 pasienter med diabetes mellitus type 2 behandlet med fenofibrat i tillegg til simvastatin. Behandling med fenofibrat pluss simvastatin viste ingen signifikante forskjeller sammenlignet med simvastatinmonobehandling i det kompositte primære utfallet av ikke-dødelig myokardinfarkt, ikke-dødelig slag og kardiovaskulært dødsfall (hasardratio [HR] 0,92; 95 % CI 0,79–1,08, p = 0,32; absolutt risikoreduksjon: 0,74 %). I den forhåndsdefinerte undergruppen av dyslipidemipasienter, definert som de i nedre tertil av HDL-kolesterolet (≤ 34 mg/dl eller 0,88 mmol/l) og øvre tertil av TG (≥ 204 mg/dl eller 2,3 mmol/l) ved baseline, viste behandling med fenofibrat pluss simvastatin en 31 % relativ reduksjon sammenlignet med

simvastatinmonobehandling for det kompositte primære utfallet (hasardratio [HR] 0,69; 95 % CI 0,49–0,97, $p = 0,03$; absolutt risikoreduksjon: 4,95 %). En annen forhåndsbestemt undergruppeanalyse identifiserte en statistisk signifikant behandling-etter-kjønn-interaksjon ($p = 0,01$) som indikerte en mulig behandlingsnytte ved kombinert behandling hos menn ($p = 0,037$), men en mulig høyere risiko for det primære utfallet hos kvinner ved kombinert behandling sammenlignet med monobehandling med simvastatin ($p = 0,069$). Dette ble ikke observert i den ovennevnte undergruppen av pasienter med dyslipidemi, men det var heller ikke tydelig bevis på nytten hos kvinner med dyslipidemi behandlet med fenofibrat pluss simvastatin, og en mulig skadelig effekt i denne undergruppen kan ikke utelukkes.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Cholib i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved kombinert dyslipidemi (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De geometriske gjennomsnittsratioene og 90 % konfidensintervallene for sammenligning av AUC, AUC(0-t) og Cmaks for fenofibratsyre, simvastatin og simvastatinsyre for den faste dosekombinasjonen av Cholib 145 mg/40 mg tablett og samtidig administrering av separate tabletter av 145 mg fenofibrat og 40 mg simvastatin, som brukt i det kliniske programmet, var alle innefor bioekvivalens-intervallet på 80–125 %.

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjoner (Cmaks) av fenofibrat nås innen 2 til 4 timer etter oral administrering. Plasmakonsentrasjonene er stabile under kontinuerlig behandling hos enhver enkeltperson.

Fenofibrat er vannløselig og må tas sammen med vann for å lette absorpsjonen. Bruk av mikronisert fenofibrat og NanoCrystal®-teknologi i formuleringen for fenofibrat 145 mg tablett gjør dem lettere å absorbere.

I motsetning til tidligere fenofibratformuleringer er den maksimale plasmakonsentrasjonen og den totale eksponeringen til denne formuleringen uavhengig fra matinntaket.

En studie av mateffekten som involverte administrering av denne tablettformuleringen av fenofibrat 145 mg til friske, fastende menn og kvinner og sammen med et måltid med høyt fettinnhold, indikerte at eksponeringen (AUC og Cmaks) for fenofibrinsyre ikke påvirkes av mat. Fenofibrat i Cholib kan derfor tas uten hensyn til måltider.

Kinetiske studier etter administrering av en enkeltdose og kontinuerlig behandling har vist at legemidlet ikke akkumuleres.

Simvastatin er et inaktivt lakton som lett hydrolyseres in vivo til den tilsvarende beta-hydroksysyren, en potent hemmer av HMG-CoA-reduktase. Hydrolysen finner sted hovedsakelig i leveren, og hydrolysehastigheten i humant plasma er svært treg.

Simvastatin absorberes godt og gjennomgår omfattende første-passasje-ekstraksjon i leveren. Ekstraksjonen i leveren er avhengig av leverens blodgjennomstrømming. Leveren er det primære virkestedet for den aktive formen. Tilgjengeligheten av beta-hydroksysyre i systemisk sirkulasjon etter en oral dose av simvastatin ble funnet å være mindre enn 5 % av dosen. Maksimal plasmakonsentrasjon av aktive hemmere er nådd ca. 1–2 timer etter administrering av simvastatin. Samtidig matinntak påvirker ikke absorpsjonen.

Farmakokinetikken ved enkeltdoser og flere doser av simvastatin viste at det ikke oppstod akkumulering av legemidlet etter flere doser.

Distribusjon

Fenofibrinsyre er sterkt bundet til plasmaalbumin (over 99 %). Proteinbindingen av simvastatin og den aktive metabolitten er > 95 %.

Biotransformasjon og eliminasjon

Etter oral administrering hydrolyseres fenofibrat raskt av esteraser til den aktive metabolitten fenofibrinsyre. Uendret fenofibrat kan ikke oppdages i plasmaet. Fenofibrat er ikke et substrat for CYP 3A4. Ingen mikrosomal metabolisme i leveren er involvert.

Legemidlet skilles ut hovedsakelig i urinen. Praktisk talt alt legemiddel er eliminert innen 6 dager. Fenofibrat skilles ut hovedsakelig i form av fenofibrinsyre og dets glukuronidkonjugat. Hos eldre pasienter er den totale plasmaclearance for fenofibrinsyre tilsynelatende ikke modifisert.

Kinetiske studier etter administrering av en enkeltdose og kontinuerlig behandling har vist at legemidlet ikke akkumuleres. Fenofibrinsyre elimineres ikke ved hemodialyse.

Gjennomsnittlig halveringstid i plasma: eliminasjonshalveringstiden i plasma for fenofibrinsyre er ca. 20 timer.

Simvastatin er et substrat av CYP 3A4 og av efflukstransportøren BCRP. Simvastatin blir tatt opp aktivt i hepatocytter av OATP1B1-transporteren. De største metabolittene av simvastatin som er til stede i humant plasma, er beta-hydroksysyren og fire aktive metabolitter til. Etter en oral dose av radioaktivt simvastatin gitt mennesker ble 13 % av radioaktiviteten skilt ut i urinen og 60 % i avføringen innen 96 timer. Mengden funnet i avføringen representerer absorberte ekvivalenter skilt ut i galle så vel som ikke-absorbent legemiddel. Etter en intravenøs injeksjon av beta-hydroksysyre-metabolitten, er halveringstiden gjennomsnittlig 1,9 timer. Et gjennomsnitt på kun 0,3 % av den intravenøse dosen ble skilt ut i urinen som hemmere.

Virkningene av gjentatt administrering av fenofibrat på farmakokinetikken for enkle og multiple doser av simvastatin har blitt undersøkt i to små studier (n = 12) etterfulgt av en større (n = 85) hos friske personer.

I én studie var AUC for simvastatinsyren (SVA), en aktiv hovedmetabolitt av simvastatin, redusert med 42 % (90 % CI 24 % - 56 %) når en enkelt dose av 40 mg simvastatin ble kombinert med gjentatt administrering av fenofibrat 160 mg. I den andre studien [Bergman et al, 2004] førte gjentatt administrering av både simvastatin 80 mg og fenofibrat 160 mg til en reduksjon i AUC for SVA på 36 % (90 % CI 30 % - 42 %). I den større studien ble det observert en reduksjon på 21 % (90 % CI 14 % - 27 %) i AUC for SVA etter gjentatt administrering av simvastatin 40 mg samtidig med fenofibrat 145 mg om kvelden. Dette var ikke signifikant forskjellig fra reduksjonen på 29 % (90 % CI 22 % - 35 %) i AUC for SVA som var observert når samtidig administrasjon ble utført med 12 timers mellomrom: simvastatin 40 mg om kvelden og fenofibrat 145 mg om morgenen.

Det ble ikke undersøkt om fenofibrat hadde en virkning på andre aktive metabolitter av simvastatin. Den eksakte interaksjonsmekanismen er ikke kjent. I tilgjengelige kliniske data ble virkningen på LDL-kolesterolreduksjon ikke regnet for å være signifikant forskjellig fra monobehandling med simvastatin når LDL-kolesterol er regulert ved behandlingsstart.

Gjentatt administrering av simvastatin 40 eller 80 mg, den høyeste dosen registrert, påvirket ikke plasmanivåene for fenofibrinsyre ved steady state.

Spesielle populasjoner

Bærere av SLCO1B1-genets c.521T>C-allel har lavere OATP1B1-aktivitet. Dette betyr at eksponering (AUC) for den aktive hovedmetabolitten, simvastatinsyre er 120 % i heterozygote bærere (CT) av C-allelet og 221 % hos homozygote (CC) bærere i forhold til eksponeringen hos pasienter som har den vanligste genotypen (TT). C-allelet har en frekvens på 18 % i den europeiske populasjonen. Hos

pasienter med SLCO1B1-polymorfisme er det risiko for økt eksponering for simvastatin, som kan føre til økt risiko for rhabdomyolyse (se pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke utført prekliniske studier med den faste dosekombinasjonen av Cholib.

Fenofibrat

Studier av akutt toksisitet har ikke gitt noen relevant informasjon om spesifikk toksisitet for fenofibrat.

I en tre-måneders oral ikke-klinisk studie hos rottearter med fenofibrinsyre, den aktive metabolitten for fenofibrat, ble det observert toksisitet for skjelettmuskulaturen (spesielt i muskler med type I langsomme oksidative myofibre) og hjertedegenerasjon, anemi og nedsatt kroppsvekt ved eksponeringsnivåer ≥ 50 ganger den humane eksponeringen for skjelett toksisitet og > 15 ganger for kardiomyotoksitet.

Det oppstod reversible ulcere og erosjoner i mage-tarm-kanalen hos hunder behandlet over 3 måneder ved eksponeringer rundt 7 ganger den kliniske AUC.

Studier på mutagenitet av fenofibrat har vært negative.

Hos rotter og mus ble det funnet levertumorer i studier på karsinogenitet, som skyldes peroksisomspredning. Disse endringene er spesifikke for gnagere og har ikke blitt observert hos andre arter ved tilsvarende dosenivåer. Dette er ikke relevant for behandling av mennesker.

Studier av mus, rotter og kaniner avdekket ingen teratogen effekt. Det ble observert embryotoksiske effekter ved doser i området for maternal toksisitet. Forlengelse av gestasjonsperioden og vanskeligheter ved fødselen ble observert ved høye doser.

Det ble ikke oppdaget effekter på fertilitet i ikke-kliniske studier av reproduksjonstoksitet med fenofibrat. Det ble imidlertid oppdaget reversibel hypospermi og testikulær vakuolisering og umodenhet i eggstokkene i en studie av toksisitet med fenofibrinsyre ved gjentatt dosering hos unge hunder.

Simvastatin

Basert på konvensjonelle dyrestudier angående farmakodynamikk, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksitet og karsinogenitet finnes det ingen andre risikoer for pasienten enn de som forventes med hensyn til den farmakologiske mekanismen. Ved maksimalt tolererte doser hos både rotte og kanin produserte simvastatin ingen dødelige fostermisdannelser og hadde ingen effekter på fertilitet, reproduksjonsevnen eller neonatal utvikling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Butylhydroksyanisol (E320)
Laktosemonohydrat
Natriumlaurilsulfat
Stivelse, pregelatinisert (mais)
Natriumdokusat
Sukrose
Sitronsyre-monohydrat (E330)
Hyppromellose (E464)
Krysspovidon (E1202)

Magnesiumstearat (E572)
Silifisert mikrokrystallinsk cellulose (bestående av cellulose, mikrokrystallin og silika, kolloidal vannfri)
Askorbinsyre (E300)

Filmdrasjering:

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert (E1203)
Titandioksid (E171)
Talkum (E553b)
Lecitin (fremstilt av soyabønne (E322))
Xantangummi (E415)
Rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Alu/Alu blisterpakninger
Pakningsstørrelser: 10, 30 og 90 tabletter, filmdrasjerte.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. august 2013
Dato for siste fornyelse: 16. mai 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen seks måneder etter autorisasjon. Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cholib 145 mg/20 mg tabletter, filmdrasjerte
fenofibrat/simvastatin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 145 mg fenofibrat og 20 mg simvastatin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder: laktose, sukrose, lecitin (fremstilt av soyabønne (E322)), paraoransje (E110).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 tabletter, filmdrasjert
30 tabletter, filmdrasjert
90 tabletter, filmdrasjert

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/13/866/001 10 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/13/866/002 30 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/13/866/005 90 tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Cholib 145 mg/20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

<PC: {nummer} [produktkode]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å
identifisere legemidlet]>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cholib 145 mg/20 mg tabletter
fenofibrat/simvastatin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viartis

3. UTLØPSDATO

Utl.dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cholib 145 mg/40 mg tablett, filmdrasjerte
fenofibrat/simvastatin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 145 mg fenofibrat og 40 mg simvastatin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder: laktose, sukrose, lecitin (fremstilt av soyabønne (E322))

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 tablett, filmdrasjerte
30 tablett, filmdrasjerte
90 tablett, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/13/866/003 10 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/13/866/004 30 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/13/866/006 90 tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Cholib 145 mg/40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

<PC: {nummer} [produktkode]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å
identifisere legemidlet]>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cholib 145 mg/40 mg tabletter
fenofibrat/simvastatin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viartis

3. UTLØPSDATO

Utl.dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Cholib 145 mg/20 mg tabletter, filmdrasjerte

fenofibrat/simvastatin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Cholib er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Cholib
3. Hvordan du bruker Cholib
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Cholib
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Cholib er og hva det brukes mot

Cholib inneholder to forskjellige virkestoffer: Fenofibrat (tilhører gruppen kalt fibrater) og simvastatin (tilhører gruppen kalt statiner). De brukes begge til å redusere nivået av totalkolesterol, "dårlig" kolesterol (LDL-kolesterol) og fettstoffer kalt triglyserider i blodet. I tillegg øker de begge nivået av "godt" kolesterol (HDL-kolesterol).

Hva bør jeg vite om kolesterol og triglyserider?

Kolesterol er ett av flere fettstoffer i blodet ditt. Ditt totale kolesterol består hovedsakelig av LDL- og HDL-kolesterol.

LDL-kolesterol kalles ofte «dårlig» kolesterol fordi det kan avleire seg på veggene i blodårene dine og danne plakk. Over tid kan denne plakkdannelsen føre til tilstopping av arteriene.

HDL-kolesterol kalles ofte «godt» kolesterol fordi det bidrar til å hindre «dårlig» kolesterol fra å bygge seg opp i arteriene og fordi det beskytter mot hjertesykdom.

Triglyserider er et annet fettstoff i blodet ditt. De kan øke risikoen for å få hjerteproblemer.

Hos de fleste mennesker er det i begynnelsen ingen tegn til kolesterol eller triglyseridproblemer. Legen kan måle lipidnivået ditt med en enkel blodprøve. Besøk legen din jevnlig for å holde øye med lipidnivået.

Cholib brukes hos voksne med høy risiko for problemer som hjerteinfarkt og slag, som har høye blodnivåer av 2 typer fettstoffer (triglyserider og LDL-kolesterol). Legemiddelet gis for å redusere triglyserider og øke godt kolesterol (HDL-kolesterol) hos pasienter der det dårlige kolesterolet (LDL-kolesterol) allerede er regulert med kun simvastatin i en dose på 20 mg.

Du må fortsette på en fettfattig diett eller andre programmer (f.eks. mosjon, vektreduksjon) under behandling med Cholib.

2. Hva du må vite før du bruker Cholib

Bruk ikke Cholib:

- dersom du er allergisk overfor fenofibrat eller simvastatin eller noen av de andre innholdsstoffene i Cholib (listet opp i pkt. 6)
- dersom du er allergisk mot peanøtter, arakisolje, soyalecitin eller lignende stoffer
- dersom du, mens du bruker andre legemidler, har fått en allergisk reaksjon eller hudskade fra sollys eller UV-lys (disse legemidlene inkluderer andre fibrater og et anti-inflammatorisk legemiddel kalt "ketoprofen")
- dersom du har problemer med lever eller galleblære
- dersom du har pankreatitt (betent pankreas som forårsaker magesmerter) som ikke *skyldes høye fettnivåer i blodet*
- dersom du har moderate eller alvorlige nyreproblemer
- dersom du har tidligere opplevd muskelproblemer under behandling for å senke nivåene av fettstoffer i blodet med et av de aktive virkestoffene i dette legemiddelet, eller med andre statiner (f.eks. atorvastatin, pravastatin eller rosuvastatin) eller fibrater (f.eks. bezafibrat eller gemfibrozil)
- dersom du allerede bruker følgende legemidler:
 - o danazol (et menneskeskapt hormon som brukes til å behandle endometriose)
 - o ciklosporin (et legemiddel som ofte brukes av pasienter som har fått organtransplantasjon)
 - o itrakonazol, ketokonazol, flukonazol eller posakonazol (legemidler for soppinfeksjoner)
 - o hiv-proteasehemmere som indinavir, nelfinavir, ritonavir og saquinavir (legemidler brukt ved hiv-infeksjoner og AIDS)
 - o cobicistat (legemiddel brukt mot hiv-infeksjon)
 - o glecaprevir eller pibrentasvir (brukt for å behandle hepatitt C-virusinfeksjon)
 - o erytromycin, claritromycin eller telitromycin (legemidler for bakterieinfeksjoner)
 - o nefazodon (et legemiddel for depresjon)
- dersom du allerede blir behandlet med og kommer til å fortsette behandlingen med:
 - o et fibrat (f.eks. gemfibrozil)
 - o et statin (legemidler som reduserer fettnivåene i blodet, f.eks. simvastatin, atorvastatin)
- dersom du er under 18 år
- dersom du er gravid eller ammer

Bruk ikke Cholib hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler:

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Cholib hvis:

- du har en underaktiv skjoldbruskkjertel (hypotyreoidisme)
- du skal ha en operasjon. Du må kanskje slutte å bruke Cholib i en kort periode.
- du drikker store mengder alkohol (over 21 enheter (210 ml) ren alkohol i uken)
- du har brystmerter og føler deg kortpustet. Dette kan være tegn på blodpropp i lungen (lungeemboli)
- du har alvorlig lungesykdom
- du har nyresykdom
- du eller et nært familiemedlem har et muskelproblem som går i familien
- du bruker eller har i løpet av de siste 7 dagene brukt eller fått et legemiddel kalt fusidinsyre (et legemiddel mot bakterieinfeksjon)
- du tar antivirale legemidler mot hepatitt C, som elbasvir eller grazoprevir (brukt for å behandle hepatitt C-virusinfeksjon)

- du har eller har hatt myasteni (en sykdom med generell muskelsvakhet inkludert i noen tilfeller muskler som brukes når du puster), eller okulær myasteni (en sykdom som forårsaker muskelsvakhet i øyet) da statiner noen ganger kan forverre tilstanden eller føre til forekomst av myasteni (se avsnitt 4).

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Cholib hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Fortell legen din eller apoteket dersom du har en muskelsvakhet som er vedvarende. Det kan være nødvendig med ekstra tester og medisiner for å undersøke og behandle dette.

Ta blodprøve hos legen før du bruker Cholib. Dette gjøres for å sjekke hvor godt leveren din fungerer.

Legen ønsker kanskje også å ta blodprøver etter at du har begynt å bruke Cholib, for å sjekke hvor godt leveren din fungerer.

Hvis du har diabetes eller risiko for å utvikle diabetes, vil legen overvåke deg nøye mens du bruker dette legemidlet. Du vil sannsynligvis ha risiko for å utvikle diabetes hvis du har høyt sukker- og fettnivå i blodet, er overvektig og har høyt blodtrykk.

Legen tar kanskje blodprøve for å sjekke musklene dine før og etter behandlingen starter.

Barn og ungdom

Cholib må ikke gis til barn og ungdom (yngre enn 18 år).

Andre legemidler og Cholib:

Det er spesielt viktig å si fra til legen din eller på apoteket dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler, inkludert urtemedisiner.

Si fra til legen eller apoteket hvis du tar noen av følgende legemidler:

- o danazol (et menneskeskapt hormon som brukes til å behandle endometriose)
- o ciklosporin (et legemiddel som ofte brukes av pasienter som har fått organtransplantasjon)
- o itrakonazol, ketokonazol, flukonazol eller posakonazol (legemidler for soppinfeksjoner)
- o hiv-proteasehemmere som indinavir, nelfinavir, ritonavir og saquinavir (legemidler brukt ved hiv-infeksjoner og AIDS)
- o cobicistat (legemiddel brukt mot hiv-infeksjon)
- o glecaprevir eller pibrentasvir (brukt for å behandle hepatitt C-virusinfeksjon)
- o erytromycin, claritromycin eller telitromycin (legemidler for bakterieinfeksjoner)
- o nefazodon (et legemiddel for depresjon)
- o et fibrat (f.eks. fenofibrat, gemfibrozil)
- o et statin, f.eks. simvastatin, atorvastatin)

Bruk ikke Cholib hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Det er spesielt viktig at du sier fra til legen eller på apoteket hvis du tar noen av følgende legemidler (hvis Cholib tas sammen med disse legemidlene, kan det øke risikoen for muskelproblemer):

- høye doser med minst 1 gram niacin (nikotinsyre) per dag, eller en behandling som inneholder niacin (legemiddel for å redusere fettnivåer i blodet)
- kolkisin (et legemiddel som brukes til å behandle gikt)

Ikke bruk fusidinsyre (et legemiddel for bakterieinfeksjoner) mens du bruker dette legemiddelet.

I tillegg til legemidlene oppført tidligere, rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller kanskje vil bruke noen av de følgende legemidlene:

- antikoagulanter som warfarin, fluindion, fenprokumon eller acenokumarol (legemidler som forhindrer blodpropp)
- pioglitazon (en spesiell klasse legemidler som brukes til å behandle diabetes)
- rifampicin (et legemiddel som brukes til å behandle tuberkulose)
- elbasvir eller grazoprevir (brukt for å behandle hepatitt C-virusinfeksjon)

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Cholib hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Inntak av Cholib sammen med mat og drikke

Grapefruktjuice inneholder én eller flere komponenter som endrer hvordan kroppen bruker Cholib. Ikke innta grapefruktjuice sammen med Cholib, da det kan øke risikoen for muskelproblemer.

Graviditet og amming

- Bruk ikke Cholib dersom du er gravid, prøver å bli gravid eller tror du kan være gravid. Hvis du blir gravid mens du bruker Cholib, skal du stoppe bruken umiddelbart og kontakte lege.
- Bruk ikke Cholib dersom du ammer eller planlegger å amme barnet ditt, da det ikke er kjent om dette legemidlet utskilles i brystmelk.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner:

Det forventes ikke at Cholib påvirker din evne til å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Man bør imidlertid ta hensyn til at enkelte kan bli svimle etter bruk av Cholib.

Viktige opplysninger om noen av innholdstoffene i Cholib

Cholib inneholder sukkertyper kalt laktose og sukrose. Hvis legen har sagt at du ikke tåler visse sukkertyper, må du snakke med legen før du bruker dette legemidlet.

Cholib inneholder soyalecitin. Bruk ikke Cholib dersom du er allergisk overfor peanøtter, soya eller arakisolje.

Cholib inneholder paraoransje (E110) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

3. Hvordan du bruker Cholib

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen bestemmer riktig styrke for deg avhengig av tilstanden din, behandlingen du får og din personlige risikostatus.

Den vanlige dosen er én tablett om dagen.

Du kan ta Cholib med eller uten mat.

Svelg tablettene med et glass vann.

Ikke knus eller tygg tablettene.

Du bør fortsette på en fettfattig diett eller andre programmer (f.eks. mosjon, vektreduksjon) mens du tar Cholib.

Dersom du tar for mye av Cholib

Dersom du har tatt for mye av Cholib, eller dersom noen andre har tatt legemidlet ditt, skal du si fra til lege eller apotek eller kontakte nærmeste sykehus.

Dersom du har glemt å ta Cholib

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett. Ta den neste tablett på det vanlige tidspunktet neste dag. Rådfør deg med lege eller apotek dersom du har bekymringer rundt dette.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Cholib forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

- Uforklarlige muskelsmerter, ømhet eller svakhet kan være tegn på muskenedbrytning. Kontakt derfor legen umiddelbart dersom du opplever disse symptomene. Dette fordi det i sjeldne tilfeller har forekommet alvorlige muskeproblemer, inkludert muskelledbrytning som fører til nyreskade, og i svært sjeldne tilfeller har det forekommet dødsfall. Sammenlignet med et fibrat eller et statin alene, er risikoen for muskelledbrytning større når du tar disse 2 legemidlene sammen, som i Cholib. Den er høyere hos kvinnelige pasienter eller hos pasienter 65 år og eldre.

Noe pasienter har erfart følgende alvorlige bivirkninger på fenofibrat eller simvastatin (begge aktive stoffer i Cholib):

- overfølsomhetsreaksjoner (allergi) inkludert: opphovning av ansikt, tunge og svelg som kan føre til pustebesvær (angioedema) (sjeldne)
- en alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker vanskeligheter med å puste eller svimmelhet (anafylaksi) (svært sjeldne)
- overfølsomhetsreaksjon overfor Cholib, med symptomer som smerter eller betennelse i leddene, betennelser i blodkar, uvanlige blåmerker, hudblærer og hevelser, elveblest, hudsensitivitet overfor sol, feber, rødme, kortpustethet og utilpasshet, lupusaktig sykdomsbilde (inkludert utslett, leddlidelser og effekter på hvite blodceller)
- kramper eller smertefulle, ømme eller svake muskler, avriving av muskelen – dette kan være tegn på muskebetennelse eller -nedbrytning, som kan forårsake nyreskade eller til og med dødsfall
- magesmerter – dette kan være et tegn på betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- brystsmerter og kortpustet – dette kan være tegn på blodpropp i lungene (lungeemboli)
- smerter, rødhet eller opphovning i bena – dette kan være tegn på blodpropp i benet (dyp venetrombose)
- gul farge på huden og det hvite i øynene (gulsott) eller en økning i leverenzymene – dette kan være tegn på betennelse i leveren (hepatitt og leversvikt)
- økt følsomhet i huden overfor sollys, sollamper og solsenger
- utslett som kan oppstå på huden eller sår i munnen (legemiddelindusert lichenoid utbrudd)

Hvis noen de ovennevnte bivirkningene oppstår, skal du stoppe bruken av Cholib og gi beskjed til legen umiddelbart eller oppsøk nærmeste legevakt – du behøver kanskje akutt medisinsk behandling.

Noe pasienter har opplevd følgende alvorlige bivirkninger på Cholib, fenofibrat eller simvastatin:

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer):

- Økning i blodnivået av kreatinin (stoff som skilles ut av nyrene)
- Økning i blodnivået av homocystein (for mye av denne aminosyren i blodet er forbundet med en høyere risiko for koronar hjertesykdom, slag og perifer vaskulær sykdom, selv om det ikke er slått fast en årsakssammenheng)

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):

- økning i antall blodplater
- forhøyede blodprøver av leverfunksjon (transminaser)
- fordøyelsesforstyrrelser (magesmerter, kvalme, brekninger, diaré og flatulens)
- infeksjon i øvre luftveier

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):

- muskelproblemer
- gallesteiner
- utslett, kløe, røde flekker på huden
- hodepine
- seksuelle vansker

Sjeldne bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer):

- lavt antall røde blodlegemer (anemi)
- nummenhet eller svakhet i armer og ben
- forvirring
- svimmelhet
- utmattelse (asteni)
- tester viser økning i urea (produseres av nyrene)
- tester viser økning i gamma-glutamyltransferase (produseres av leveren)
- tester viser økning i alkalisk fosfatase (produseres av gallesystemet)
- tester viser økning i kreatinfosfokinase (produseres av muskelen)
- tester viser fall i hemoglobin (som bærer oksygen i blodet) og hvite blodlegemer
- søvnevansker
- dårlig hukommelse eller hukommelsestap
- håravfall
- forstoppelse
- dyspepsi
- tåkesyn og synssvekkelse

Svært sjeldne bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 000 personer):

- gynekomasti (forstørrelse av brystene hos menn)

Følgende bivirkninger har også blitt rapportert, men hyppigheten kan ikke anslås utifra tilgjengelig data (hyppighet ikke kjent):

- alvorlig allergisk hudreaksjon med blemmer
- komplikasjoner med gallesteiner, slik som kolikk på grunn av steiner i gallegangen, infeksjon i gallegangene eller galleblæren
- diabetes mellitus
- erektil dysfunksjon

- depresjon
- søvnforstyrrelser, inkludert mareritt
- spesifikk lungesykdom med pustevansker (kalt interstitiell lungesykdom)
- vedvarende muskelsvakhet
- tester viser økning i blodsukkernivå og glykosylert hemoglobin (markører for blodsukkerregulering i diabetes mellitus)
- Myasthenia gravis (en sykdom som gir generell muskelsvakhet inkludert i noen tilfeller muskler som brukes når du puster). Okulær myasteni (en sykdom som fører til muskelsvakhet i øyet). Snakk med lege hvis du opplever svakhet i armer eller ben som forverres etter perioder med aktivitet, dobbeltsyn eller hengende øyelokk, problemer med å svelge eller kortpustethet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Cholib

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Cholib etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utl.dato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Cholib

Virkestoffer er fenofibrat og simvastatin. Hver tablett inneholder 145 mg fenofibrat og 20 mg simvastatin.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne:

Butylhydroksyanisol (E320), laktosemonohydrat, natriumlaurilsulfat, stivelse, pregelatinisert (mais), natriumdokusat, sukrose, sitronsyremonohydrat (E330), hypromellose (E464), krysspovidon (E1202), magnesiumstearat (E572), silifisert mikrokrySTALLinsk cellulose (bestående av cellulose, mikrokrySTALLin og silika, kolloidal vannfri), askorbinsyre (E300).

Filmdrasjering:

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert (E1203), titandioksid (E171), talkum (E553b), lecitin (fremstilt av soyabønne (E322)), xantangummi (E415), rødt jernoksid (E172), gult jernoksid (E172), paraoransje (E110).

Hvordan Cholib ser ut og innholdet i pakningen

Oval, bikonveks, brunfarget, filmdrasjert tablett med skrånker og inskripsjonen 145/20 på den ene siden. Diameterdimensjonene er 19,3 x 9,3 mm tilnærmet og tablettvekten er omtrent 734 mg. Tablettene leveres i esker med blisterpakninger som inneholder 10, 30 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

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

Tilvirker:

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Viatri Austria GmbH
Tel: + 43 1 863 90

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

Viatri OÜ
Tel: + 372 6363052

Lietuva

Viatri UAB
Tel: +370 52 051 288

Slovenija

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

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ.: +30 2100 100 002

Luxembourg/Luxemburg

Viatri
Tel/Tél: + 32 2 658 6100

Slovenská republika

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

España

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

Magyarország

Viatri Healthcare Kft
Tel: +36 1 465 2100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

France

Viatri Santé

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Sverige

Viatri AB

Tél: + 33 (0)1 40 80 15 55

Tel: +356 21 22 01 74

Tel: +46 8 630 19 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: + 385 1 23 50 599

Nederland

Mylan B.V.

Tel: +31 (0)20 426 33 00

**United Kingdom (Northern
Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Ltd

Tel: +353 18711600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Cholib 145 mg/40 mg tabletter, filmdrasjerte

fenofibrat/simvastatin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Cholib er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Cholib
3. Hvordan du bruker Cholib
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Cholib
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Cholib er og hva det brukes mot

Cholib inneholder to forskjellige virkestoffer: Fenofibrat (tilhører gruppen kalt fibrater) og simvastatin (tilhører gruppen kalt statiner). De brukes begge til å redusere nivået av totalkolesterol, "dårlig" kolesterol (LDL-kolesterol) og fettstoffer kalt triglyserider i blodet. I tillegg øker de begge nivået av "godt" kolesterol (HDL-kolesterol).

Hva bør jeg vite om kolesterol og triglyserider?

Kolesterol er ett av flere fettstoffer i blodet ditt. Ditt totale kolesterol består hovedsakelig av LDL- og HDL-kolesterol.

LDL-kolesterol kalles ofte «dårlig» kolesterol fordi det kan avleire seg på veggene i blodårene dine og danne plakk. Over tid kan denne plakkdannelsen føre til tilstopping av arteriene.

HDL-kolesterol kalles ofte «godt» kolesterol fordi det bidrar til å hindre «dårlig» kolesterol fra å bygge seg opp i arteriene og fordi det beskytter mot hjertesykdom.

Triglyserider er et annet fettstoff i blodet ditt. De kan øke risikoen for å få hjerteproblemer.

Hos de fleste mennesker er det i begynnelsen ingen tegn til kolesterol eller triglyseridproblemer. Legen kan måle lipidnivået ditt med en enkel blodprøve. Besøk legen din jevnlig for å holde øye med lipidnivået.

Cholib brukes hos voksne med høy risiko for problemer som hjerteinfarkt og slag, som har høye blodnivåer av 2 typer fettstoffer (triglyserider og LDL-kolesterol). Legemiddelet gis for å redusere triglyserider og øke godt kolesterol (HDL-kolesterol) hos pasienter der det dårlige kolesterolet (LDL-kolesterol) allerede er regulert med kun simvastatin i en dose på 40 mg.

Du må fortsette på en fettfattig diett eller andre programmer (f.eks. mosjon, vektreduksjon) under behandling med Cholib.

2. Hva du må vite før du bruker Cholib

Bruk ikke Cholib:

- dersom du er allergisk overfor fenofibrat eller simvastatin eller noen av de andre innholdsstoffene i Cholib (listet opp i pkt. 6)
- dersom du er allergisk mot peanøtter, arakisolje, soyalecitin eller lignende stoffer
- dersom du, mens du bruker andre legemidler, har fått en allergisk reaksjon eller hudskade fra sollys eller UV-lys (disse legemidlene inkluderer andre fibrater og et anti-inflammatorisk legemiddel kalt "ketoprofen")
- dersom du har problemer med lever eller galleblære
- dersom du har pankreatitt (betent pankreas som forårsaker magesmerter) som ikke *skyldes høye fettnivåer i blodet*
- dersom du har moderate eller alvorlige nyreproblemer
- dersom du har tidligere opplevd muskelproblemer under behandling for å senke nivåene av fettstoffer i blodet med et av de aktive virkestoffene i dette legemiddelet, eller med andre statiner (f.eks. atorvastatin, pravastatin eller rosuvastatin) eller fibrater (f.eks. bezafibrat eller gemfibrozil)
- dersom du allerede bruker følgende legemidler:
 - o danazol (et menneskeskapt hormon som brukes til å behandle endometriose)
 - o ciklosporin (et legemiddel som ofte brukes av pasienter som har fått organtransplantasjon)
 - o itrakonazol, ketokonazol, flukonazol eller posakonazol (legemidler for soppinfeksjoner)
 - o hiv-proteasehemmere som indinavir, nelfinavir, ritonavir og saquinavir (legemidler brukt ved hiv-infeksjoner og AIDS)
 - o cobicistat (legemiddel brukt mot hiv-infeksjon)
 - o erytromycin, claritromycin eller telitromycin (legemidler for bakterieinfeksjoner)
 - o nefazodon (et legemiddel for depresjon)
 - o amiodaron (et legemiddel for ujevn hjerterytme) eller verapamil (et legemiddel for høyt blodtrykk, brystsmerte forbundet med hjertesykdom, eller andre hjertefeil)
 - o antivirale legemidler mot hepatitt C, som elbasvir, grazoprevir, glecaprevir eller pibrentasvir (brukt for å behandle hepatitt C-virusinfeksjon)
- dersom du allerede blir behandlet med og kommer til å fortsette behandlingen med:
 - o et fibrat (f.eks. gemfibrozil)
 - o et statin (legemidler som reduserer fettnivåene i blodet, f.eks. simvastatin, atorvastatin)
- dersom du er under 18 år
- dersom du er gravid eller ammer

Bruk ikke Cholib hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler:

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Cholib hvis:

- du har en underaktiv skjoldbruskkjertel (hypotyreoidisme)
- du skal ha en operasjon. Du må kanskje slutte å bruke Cholib i en kort periode.
- du drikker store mengder alkohol (over 21 enheter (210 ml) ren alkohol i uken)
- du har brystsmerte og føler deg kortpustet. Dette kan være tegn på blodpropp i lungene (lungeemboli)
- du har alvorlig lungesykdom
- du har nyresykdom
- du eller et nært familiemedlem har et muskelproblem som går i familien
- du bruker eller har i løpet av de siste 7 dagene brukt eller fått et legemiddel kalt fusidinsyre (et legemiddel mot bakterieinfeksjon)

- du bruker antivirale legemidler mot hepatitt C, som elbasvir eller grazoprevir (brukt for å behandle hepatitt C-virusinfeksjon)
- du har eller har hatt myasteni (en sykdom med generell muskelsvakhet inkludert i noen tilfeller muskler som brukes når du puster), eller okulær myasteni (en sykdom som forårsaker muskelsvakhet i øyet) da statiner noen ganger kan forverre tilstanden eller føre til forekomst av myasteni (se avsnitt 4).

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Cholib hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Fortell legen din eller apoteket dersom du har en muskelsvakhet som er vedvarende. Det kan være nødvendig med ekstra tester og medisiner for å undersøke og behandle dette.

Ta blodprøve hos legen før du bruker Cholib. Dette gjøres for å sjekke hvor godt leveren din fungerer.

Legen ønsker kanskje også å ta blodprøver etter at du har begynt å bruke Cholib, for å sjekke hvor godt leveren din fungerer.

Hvis du har diabetes eller risiko for å utvikle diabetes, vil legen overvåke deg nøye mens du bruker dette legemidlet. Du vil sannsynligvis ha risiko for å utvikle diabetes hvis du har høyt sukker- og fettnivå i blodet, er overvektig og har høyt blodtrykk.

Legen tar kanskje blodprøve for å sjekke musklene dine før og etter behandlingen starter.

Barn og ungdom

Cholib må ikke gis til barn og ungdom (yngre enn 18 år).

Andre legemidler og Cholib:

Det er spesielt viktig å si fra til legen din eller på apoteket dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler, inkludert urtemedisiner.

Si fra til legen eller apoteket hvis du tar noen av følgende legemidler:

- o danazol (et menneskeskapt hormon som brukes til å behandle endometriose)
- o ciklosporin (et legemiddel som ofte brukes av pasienter som har fått organtransplantasjon)
- o itrakonazol, ketokonazol, flukonazol eller posakonazol (legemidler for soppinfeksjoner)
- o hiv-proteasehemmere som indinavir, nelfinavir, ritonavir og saquinavir (legemidler brukt ved hiv-infeksjoner og AIDS)
- o cobicistat (legemiddel brukt mot hiv-infeksjon)
- o elbasvir, grazoprevir, glecaprevir eller pibrentasvir (brukt for å behandle hepatitt C-virusinfeksjon), erytromycin, claritromycin eller telitromycin (legemidler for bakterieinfeksjoner)
- o nefazodon (et legemiddel for depresjon)
- o amiodaron (et legemiddel for ujevn hjerterytme) eller verapamil (et legemiddel for høyt blodtrykk, brystmerter forbundet med hjertesykdom, eller andre hjertefeil)
- o et fibrat (f.eks. fenofibrat, gemfibrozil)
- o et statin, f.eks. simvastatin, atorvastatin)

Bruk ikke Cholib hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Det er spesielt viktig at du sier fra til legen eller på apoteket hvis du tar noen av følgende legemidler (hvis Cholib tas sammen med disse legemidlene, kan det øke risikoen for muskelproblemer):

- høye doser med minst 1 gram niacin (nikotinsyre) per dag, eller en behandling som inneholder niacin (legemiddel for å redusere fettnivåer i blodet)

- kolkisin (et legemiddel som brukes til å behandle gikt)

Ikke bruk fusidinsyre (et legemiddel for bakterieinfeksjoner) mens du bruker dette legemiddelet.

I tillegg til legemidlene oppført tidligere, rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller kanskje vil bruke noen av de følgende legemidlene:

- antikoagulanter som warfarin, fluindion, fenprokumon eller acenokumarol (legemidler som forhindrer blodpropp)
- pioglitazon (en spesiell klasse legemidler som brukes til å behandle diabetes)
- rifampicin (et legemiddel som brukes til å behandle tuberkulose)

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Cholib hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Inntak av Cholib sammen med mat og drikke

Grapefruktjuice inneholder én eller flere komponenter som endrer hvordan kroppen bruker Cholib. Ikke innta grapefruktjuice sammen med Cholib, da det kan øke risikoen for muskelproblemer.

Graviditet og amming

- Bruk ikke Cholib dersom du er gravid, prøver å bli gravid eller tror du kan være gravid. Hvis du blir gravid mens du bruker Cholib, skal du stoppe bruken umiddelbart og kontakte lege.
- Bruk ikke Cholib dersom du ammer eller planlegger å amme barnet ditt, da det ikke er kjent om dette legemidlet utskilles i brystmelk.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner:

Det forventes ikke at Cholib påvirker din evne til å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Man bør imidlertid ta hensyn til at enkelte kan bli svimle etter bruk av Cholib.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Cholib

Cholib inneholder sukkertyper kalt laktose og sukrose. Hvis legen har sagt at du ikke tåler visse sukkertyper, må du snakke med legen før du bruker dette legemidlet.

Cholib inneholder soyalecitin. Bruk ikke Cholib dersom du er allergisk overfor peanøtter, soya eller arakisolje.

3. Hvordan du bruker Cholib

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen bestemmer riktig styrke for deg avhengig av tilstanden din, behandlingen du får og din personlige risikostatus.

Den vanlige dosen er én tablett om dagen.

Du kan ta Cholib med eller uten mat.

Svelg tablettene med et glass vann.

Ikke knus eller tygg tablettene.

Du bør fortsette på en fettfattig diett eller andre programmer (f.eks. mosjon, vektreduksjon) mens du tar Cholib.

Dersom du tar for mye av Cholib

Dersom du har tatt for mye av Cholib, eller dersom noen andre har tatt legemidlet ditt, skal du si fra til lege eller apotek eller kontakte nærmeste sykehus.

Dersom du har glemt å ta Cholib

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett. Ta den neste tablett på det vanlige tidspunktet neste dag. Rådfør deg med lege eller apotek dersom du har bekymringer rundt dette.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Cholib forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

- Uforklarlige muskelsmerter, ømhet eller svakhet kan være tegn på muskelledbrytning. Kontakt derfor legen umiddelbart dersom du opplever disse symptomene. Dette fordi det i sjeldne tilfeller har forekommet alvorlige muskeproblemer, inkludert muskelledbrytning som fører til nyreskade, og i svært sjeldne tilfeller har det forekommet dødsfall. Sammenlignet med et fibrat eller et statin alene, er risikoen for muskelledbrytning større når du tar disse 2 legemidlene sammen, som i Cholib. Den er høyere hos kvinnelige pasienter eller hos pasienter 65 år og eldre.

Noe pasienter har erfart følgende alvorlige bivirkninger på fenofibrat eller simvastatin (begge aktive stoffer i Cholib):

- overfølsomhetsreaksjoner (allergi) inkludert: opphovning av ansikt, tunge og svelg som kan føre til pustebesvær (angioedema) (sjeldne)
- en alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker vanskeligheter med å puste eller svimmelhet (anafylaksi) (svært sjeldne)
- overfølsomhetsreaksjon overfor Cholib, med symptomer som smerter eller betennelse i leddene, betennelser i blodkar, uvanlige blåmerker, hudblemmer og hevelser, elveblest, hudsensitivitet overfor sol, feber, rødme, kortpustethet og utilpasshet, lupusaktig sykdomsbilde (inkludert utslett, leddlidelser og effekter på hvite blodceller)
- kramper eller smertefulle, ømme eller svake muskler, avrivning av muskelen – dette kan være tegn på muskebetennelse eller -nedbrytning, som kan forårsake nyreskade eller til og med dødsfall
- magesmerter – dette kan være et tegn på betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- brystmerter og kortpustet – dette kan være tegn på blodpropp i lungen (lungeemboli)
- smerter, rødhet eller opphovning i bena – dette kan være tegn på blodpropp i benet (dyp venetrombose)
- gulfarge på huden og det hvite i øynene (gulsott) eller en økning i leverenzymmer – dette kan være tegn på betennelse i leveren (hepatitt og leversvikt)
- økt følsomhet i huden overfor sollys, sollamper og solsenger
- utslett som kan oppstå på huden eller sår i munnen (legemiddelindusert lichenoid utbrudd)

Hvis noen de ovennevnte bivirkningene oppstår, skal du stoppe bruken av Cholib og gi beskjed til legen umiddelbart eller oppsøk nærmeste legevakt – du behøver kanskje akutt medisinsk behandling.

Noe pasienter har opplevd følgende alvorlige bivirkninger på Cholib, fenofibrat eller simvastatin:

Svært vanlige bivirkninger (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer):

- Økning i blodnivået av kreatinin (stoff som skilles ut av nyrene)
- Økning i blodnivået av homocystein (for mye av denne aminosyren i blodet er forbundet med en høyere risiko for koronar hjertesykdom, slag og perifer vaskulær sykdom, selv om det ikke er slått fast en årsakssammenheng)

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 personer):

- økning i antall blodplater
- forhøyede blodprøver av leverfunksjon (transminaser)
- fordøyelsesforstyrrelser (magesmerter, kvalme, brekninger, diaré og flatulens)
- infeksjon i øvre luftveier

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):

- muskelproblemer
- gallesteiner
- utslett, kløe, røde flekker på huden
- hodepine
- seksuelle vansker

Sjeldne bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer):

- lavt antall røde blodlegemer (anemi)
- nummenhet eller svakhet i armer og ben
- forvirring
- svimmelhet
- utmattelse (asteni)
- tester viser økning i urea (produseres av nyrene)
- tester viser økning i gamma-glutamyltransferase (produseres av leveren)
- tester viser økning i alkalisk fosfatase (produseres av gallesystemet)
- tester viser økning i kreatinfosfokinase (produseres av muskelen)
- tester viser fall i hemoglobin (som bærer oksygen i blodet) og hvite blodlegemer
- søvnevansker
- dårlig hukommelse eller hukommelsestap
- håravfall
- forstoppelse
- dyspepsi
- tåkesyn og synssvekkelse

Svært sjeldne bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 000 personer):

- gynekomasti (forstørrelse av brystene hos menn)

Følgende bivirkninger har også blitt rapportert, men hyppigheten kan ikke anslås utifra tilgjengelig data (hyppighet ikke kjent):

- alvorlig allergisk hudreaksjon med blemmer
- komplikasjoner med gallesteiner, slik som kolikk på grunn av steiner i gallegangen, infeksjon i gallegangene eller galleblæren
- diabetes mellitus
- erektil dysfunksjon

- depresjon
- søvnforstyrrelser, inkludert mareritt
- spesifikk lungesykdom med pustevansker (kalt interstitiell lungesykdom)
- vedvarende muskelsvakhet
- tester viser økning i blodsukkernivå og glykosylert hemoglobin (markører for blodsukkerregulering i diabetes mellitus)
- Myasthenia gravis (en sykdom som gir generell muskelsvakhet inkludert i noen tilfeller muskler som brukes når du puster). Okulær myasteni (en sykdom som fører til muskelsvakhet i øyet). Snakk med lege hvis du opplever svakhet i armer eller ben som forverres etter perioder med aktivitet, dobbeltsyn eller hengende øyelokk, problemer med å svelge eller kortpustethet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Cholib

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Cholib etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utl.dato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Cholib

Virkestoffer er fenofibrat og simvastatin. Hver tablett inneholder 145 mg fenofibrat og 40 mg simvastatin.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne:

Butylhydroksyanisol (E320), laktosemonohydrat, natriumlaurilsulfat, stivelse, pregelatinisert (mais), natriumdokusat, sukrose, sitronsyremonohydrat (E330), hypromellose (E464), krysspovidon (E1202), magnesiumstearat (E572), silifisert mikrokrySTALLinsk cellulose (bestående av cellulose, mikrokrySTALLin og silika, kolloidal vannfri), askorbinsyre (E300).

Filmdrasjering:

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert (E1203), titandioksid (E171), talkum (E553b), lecitin (fremstilt av soyabønne (E322)), xantangummi (E415), rødt jernoksid (E172).

Hvordan Cholib ser ut og innholdet i pakningen

Oval, bikonveks, rødfarget, filmdrasjert tablett med skrånker og inskripsjonen 145/40 på den ene siden . Diameterdimensjonene er 19,3 x 9,3 mm tilnærmet og tablettvekten er omtrent 840 mg

Tablettene leveres i esker med blisterpakninger som inneholder 10, 30 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

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

Tilvirker:

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Viatri Austria GmbH
Tel: + 43 1 863 90

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

Viatri OÜ

Tel: + 372 6363052

Lietuva

Viatri UAB
Tel: +370 52 051 288

Slovenija

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

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ.: +30 2100 100 002

Luxembourg/Luxemburg

Viatri
Tel/Tél: + 32 2 658 6100

Slovenská republika

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

España

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

Magyarország

Viatri Healthcare Kft.
Tel: +36 1 465 2100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

France

Viatri Santé

Malta

V.J. Salomone Pharma

Sverige

Viatri AB

Tél: + 33 (0)1 40 80 15 55

Ltd.
Tel: +356 21 22 01 74

Tel: +46 8 630 19 00

Hrvatska
Viatriis 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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.