

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cholib 145 mg/20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje fenofibratum 145 mg a simvastatinum 20 mg.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 160,1 mg laktózy (jako monohydrát), 145 mg sacharózy, 0,7 mg lecithinu (získaného ze sójových bobů (E322)) a 0,17 mg oranžové žluti (E110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Oválné, bikonvexní, světle hnědé potahované tablety se zkosenými okraji a nápisem 145/20 na jedné straně. Velikost tablety je přibližně 19,3 x 9,3 mm a váha tablety je přibližně 734 mg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Cholib je indikován jako přídatná léčba k dietě a cvičení u dospělých pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem a smíšenou dyslipidemií, aby se snížila hladina triglyceridů a zvýšila hladina HDL-cholesterolu v případech, kdy je hladina LDL-cholesterolu adekvátně kontrolována monoterapií simvastatinem, v rámci které je podávána příslušná dávka simvastatinu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Sekundární příčiny hyperlipidemie, jako je např. nekontrolovaný diabetes mellitus 2. typu, hypotyreóza, nefrotický syndrom, dysproteinemie, obstrukční onemocnění jater, farmakologická léčba (např. perorální estrogeny) a alkoholismus, je třeba před zvážením terapie přípravkem Cholib adekvátně léčit. Je také nutné, aby pacienti dodržovali standardní dietu snižující hladiny cholesterolu a triglyceridů, se kterou se má během léčby pokračovat.

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta za den. Je třeba vyvarovat se konzumace grepové šťávy (viz bod 4.5).

Odpověď na léčbu je třeba monitorovat stanovením hodnot lipidů v séru (celkový cholesterol (TC), LDL-cholesterol, triglyceridy (TG)).

Starší pacienti (≥ 65 let)

Dávku není třeba upravovat. Doporučuje se obvyklá dávka. Výjimkou jsou pacienti se sníženou renální funkcí s odhadovanou glomerulární filtrací < 60 ml/min/1,73 m², u kterých je přípravek Cholib kontraindikován (viz bod 4.3).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Přípravek Cholib je kontraindikován u pacientů se středně těžkou až těžkou renální insuficiencí, jejichž odhadovaná rychlost glomerulární filtrace je < 60 ml/min/1,73 m² (viz bod 4.3).

Přípravek Cholib je třeba používat s opatrností u pacientů s mírnou renální insuficiencí, jejichž odhadovaná rychlost glomerulární filtrace je 60 až 89 ml/min/1,73 m² (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

Působení přípravku Cholib u pacientů s poruchou funkce jater nebylo zkoumáno, a proto je tento přípravek v této populaci kontraindikován (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Přípravek Cholib je u dětí a dospívajících do 18 let věku kontraindikován (viz bod 4.3).

Konkomitanti užívaní s jinými léčivými přípravky

U pacientů užívajících přípravky obsahující elbasvir nebo grazoprevir současně s přípravkem Cholib nesmí dávka simvastatinu překročit 20 mg/den. (Viz body 4.4 a 4.5.)

Způsob podání

Tabletu je třeba spolknout vcelku a zapít sklenicí vody. Tablety se nesmí drtit ani žvýkat. Lze je užívat s jídlem i bez jídla (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, arašidy, sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (viz také bod 4.4),
- známá fotoalergická nebo fototoxická reakce při léčbě fibráty nebo ketoprofenem,
- aktivní onemocnění jater nebo nevysvětlitelné přetrvávající zvýšení sérových transamináz,
- známé onemocnění žlučníku,
- chronická nebo akutní pankreatitida s výjimkou případů akutní pankreatitidy způsobené těžkou hypertriglyceridemií,
- středně těžká až těžká renální insuficience (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace < 60 ml/min/1,73 m²),
- konkomitanti podávání silných inhibitorů CYP3A4 (přípravků zvyšujících AUC přibližně 5krát nebo vícrát) (např. itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, inhibitory HIV proteázy (např. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycin, klarithromycin, telithromycin, nefazodon a léčivé přípravky obsahující kobicistat) (viz body 4.4 a 4.5),
- konkomitanti podávání gemfibrozilu, cyklosporinu nebo danazolu (viz body 4.4 a 4.5),
- konkomitanti podávání glekapreviru/pibrentasviru (viz bod 4.5),
- pediatrická populace (mladší 18 let),
- těhotenství a kojení (viz bod 4.6),
- myopatie a/nebo rhabdomyolýza při léčbě statiny a/nebo fibráty v osobní anamnéze nebo potvrzené zvýšení kreatinfosfokinázy na více než pětinašobek horního limitu normy (ULN) při předchozí léčbě statinem (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Svaly

Při podávání látek snižujících hladinu lipidů (např. fibráty a statiny) byla hlášena toxicita kosterních svalů, včetně vzácných případů rhabdomyolýzy s renálním selháním i bez něj. Je známo, že riziko myopatie v souvislosti se statiny a fibráty závisí na dávce každé složky a na typu fibrátu.

Snížení funkce transportních proteinů

Snížení funkce jaterních OATP transportních proteinů může zvyšovat systémovou expozici simvastatinu a zvyšovat riziko myopatie a rhabdomyolýzy. Snížení jejich funkce se může vyskytovat jako důsledek inhibice interagujícími přípravky (např. cyklosporin) nebo u pacientů, kteří jsou nosiči genotypu SLCO1B1 c.521T>C.

Pacienti, kteří jsou nosiči alely genu *SLCO1B1* (c.521T>C) kódující méně aktivní OATP1B1 protein, mají zvýšenou systémovou expozici simvastatinu a zvýšené riziko myopatie. Riziko myopatie spojené s užíváním vysokých dávek simvastatinu (80 mg) je obecně, bez genetického testování, asi 1%. Na základě výsledků studie SEARCH mají homozygotní nosiči alely C (nazývaní také CC), kteří jsou léčeni 80 mg simvastatinu, v průběhu jednoho roku léčby 15% riziko vzniku myopatie, zatímco u heterozygotních nosičů alely C (CT) je riziko 1,5%. U nosičů nejčastějšího genotypu (TT), je odpovídající riziko 0,3% (viz bod 5.2).

Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IMNM)

Vzácně byla hlášena imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IMNM), což je autoimunitní myopatie spojená s používáním statinů. IMNM charakterizuje: proximální svalová slabost a zvýšení sérové kreatinkinázy, které přetrvává navzdory přerušení léčby statiny; pozitivní protilátky anti-HMG-CoA reduktázy; biopsie svalu prokazující nekrotizující myopatii; a zlepšení po podání imunosupresiv. Mohou být nutné další neuromuskulární a sérologické testy. Může být vyžadována léčba imunosupresivy. Před zahájením další léčby statiny pečlivě zvažte rizika IMNM. Pokud je zahájena léčba dalšími statiny, sledujte projevy a příznaky IMNM.

Opatření ke snížení rizika myopatie způsobené vzájemným působením léčivých přípravků

Riziko toxicity pro svaly se může zvyšovat, pokud se přípravek Cholib podává s dalším fibrátem, statinem, niacinem, kyselinou fusidovou nebo jinými specifickými konkomitantně podávanými látkami (specifické interakce viz bod 4.5). Lékaři zvažující kombinovanou léčbu přípravkem Cholib a dávkami niacinu (kyselina nikotinová) upravujícími hladinu lipidů (≥ 1 g/den) nebo léčivými přípravky obsahujícími niacin mají důkladně zvážit možné přínosy a rizika a musí u pacientů pozorně sledovat jakékoli známky a příznaky bolesti svalů, citlivosti nebo slabosti, a to především během počátečních měsíců léčby a také pokaždé, když se zvyšuje dávka kteréhokoli léčivého přípravku zvýší.

Riziko myopatie a rabdomyolýzy se významně zvyšuje při konkomitantním užívání simvastatinu se silnými inhibitory (CYP) 3A4 (viz body 4.3 a 4.5).

Simvastatin je substrátem efluxního transportéru proteinu BCRP (Breast Cancer Resistant Protein). Konkomitantní podávání přípravků, které jsou inhibitory proteinu BCRP (např. elbasvir a grazoprevir), může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím simvastatinu a zvýšenému riziku myopatie. Proto je v závislosti na předepsané dávce vhodné zvážit úpravu dávky simvastatinu. Souběžné podávání elbasviru a grazopreviru se simvastatinem není prostudováno, dávka simvastatinu však nesmí překročit 20 mg denně u pacientů dostávajících souběžnou léčbu přípravky obsahujícími elbasvir nebo grazoprevir (viz bod 4.5).

Riziko myopatie se zvyšuje při vysokých hladinách aktivity inhibitorů HMG Co-A reduktázy v plazmě (tj. při zvýšených hladinách simvastatinu a kyseliny simvastatinové v plazmě), které mohou být do jisté míry důsledkem působení léků ovlivňujících metabolismus simvastatinu a/nebo dráhy přenašečů (viz bod 4.5).

Cholib se nesmí podávat společně s kyselinou fusidovou. U pacientů užívajících statin v kombinaci s kyselinou fusidovou byla hlášena rabdomyolýza (včetně několika úmrtí) (viz bod 4.5). U pacientů, u nichž je systémové použití kyseliny fusidové považováno za nezbytné, je třeba léčbu statinem po dobu trvání léčby kyselinou fusidovou přerušit. Pacientovi je třeba doporučit, aby v případě, že začne pociťovat jakékoli příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů, okamžitě vyhledal lékařskou pomoc.

Léčbu statinem lze znovu zahájit sedm dní po poslední dávce kyseliny fusidové. Ve výjimečných případech, kdy je nutné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové (např. při léčbě závažných infekcí), je možné zvážit současné podávání přípravku Cholib a kyseliny fusidové, ovšem pouze v odůvodněných případech a pod přísným lékařským dohledem.

Měření kreatinkinázy

Kreatinkináza se nemá měřit po namáhavém cvičení ani v přítomnosti jiné možné příčiny zvýšení její hladiny, protože interpretace této hodnoty je v takovém případě obtížná. Pokud jsou hladiny kreatinkinázy významně zvýšené nad základní hodnotu ($> 5 \times \text{ULN}$), je vhodné je během 5 až 7 dnů změřit znovu, a ověřit tak získané výsledky.

Před zahájením léčby

Všichni pacienti začínající s léčbou nebo pacienti, jimž je zvyšována dávka simvastatinu, mají být seznámeni s rizikem myopatie a vyzváni, aby okamžitě hlásili jakoukoli nevysvětlitelnou bolest, citlivost nebo slabost svalů.

Opatrnosti je třeba dbát zejména u pacientů s predisponujícími faktory rabdomyolýzy. Aby mohla být stanovena referenční hodnota základní hladiny, je třeba před zahájením léčby změřit hladinu kreatinkinázy v následujících případech:

- starší osoby ve věku ≥ 65 let,
- osoby ženského pohlaví,
- porucha funkce ledvin,
- nekontrolovaná hypotyreóza,
- hypoalbuminemie,
- dědičné svalové poruchy v osobní nebo rodinné anamnéze,
- svalová toxicita při léčbě statinem nebo fibrátem v anamnéze,
- abúzus alkoholu.

V těchto případech je třeba zvážit riziko léčby z hlediska možného přínosu a doporučuje se pacienty klinicky sledovat.

Aby bylo možné stanovit referenční hodnotu základní hladiny, je třeba změřit hladinu kreatinfosfokinázy a je doporučeno provádět klinické sledování.

Pokud u pacienta při dřívější léčbě fibrátem nebo statinem došlo ke svalové poruše, léčba jiným lékem této třídy má být předepisována pouze s velkou obezřetností. Pokud jsou hladiny kreatinkinázy významně zvýšené nad základní hodnotu ($> 5 \times \text{ULN}$), léčba nemá být zahájena.

Pokud z jakéhokoli jiného důvodu existuje podezření na myopatii, léčba má být přerušena.

Terapie přípravkem Cholib má být dočasně pozastavena několik dní před plánovaným velkým chirurgickým výkonem a také v případě, že nastane jakýkoli závažný zdravotní nebo operační stav.

Jaterní poruchy

U některých pacientů léčených simvastatinem nebo fenofibrátem bylo hlášeno zvýšení hladin transamináz. Ve většině případů byla tato zvýšení přechodná, nezávažná a asymptomatická, bez nutnosti přerušení léčby.

Hladiny transamináz je třeba monitorovat před zahájením léčby, každé 3 měsíce během prvních 12 měsíců léčby a dále v pravidelných intervalech. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům, u nichž dojde ke zvýšení hladin transamináz. Terapii je vhodné přerušit, pokud se hladiny aspartátaminotransferázy (AST) (rovněž známé jako sérová glutamát-oxalacetát transamináza – SGOT) a alaninaminotransferázy (ALT) (rovněž známé jako sérová glutamát-pyruvát transamináza – SGPT) zvýší více než 3krát nad horní limit normálního rozmezí.

Když se objeví příznaky naznačující hepatitidu (např. ikterus, pruritus) a diagnóza je potvrzena laboratorním testem, je třeba léčbu přípravkem Cholib přerušit.

Přípravek Cholib je třeba používat s opatrností u pacientů, kteří konzumují značné množství alkoholu.

Pankreatitida

U pacientů užívajících fenofibrát byla hlášena pankreatitida (viz body 4.3 a 4.8). Její výskyt může znamenat selhání účinnosti u pacientů s těžkou hypertriglyceridemií, indukovaným zvýšením pankreatických enzymů nebo sekundárním fenoménem způsobeným kamenem ve žlučových cestách nebo vytvořením písku (sedimentu) s obstrukcí společného žlučovodu.

Renální funkce

Přípravek Cholib je kontraindikován v případech středně těžké až těžké poruchy funkce ledvin (viz bod 4.3).

Přípravek Cholib je třeba používat s opatrností u pacientů s mírnou renální insuficiencí, jejichž odhadovaná rychlost glomerulární filtrace je 60 až 89 ml/min/1,73 m² (viz bod 4.2).

U pacientů na monoterapii fenofibrátem nebo souběžně užívajících statiny byly hlášeny reverzibilní elevace sérového kreatininu. Elevace sérového kreatininu byly v čase obecně stabilní bez známek pokračujícího zvyšování sérového kreatininu při dlouhodobé léčbě a po přerušení léčby měly sklon k návratu na základní hladinu.

Během klinických studií mělo 10 % pacientů zvýšený kreatinin nad základní hladinu více než 30 μmol/l při souběžném podávání fenofibrátu a simvastatinu oproti 4,4 % pacientům při monoterapii statinem. U 0,3 % pacientů užívajících souběžnou léčbu bylo zjištěno klinicky významné zvýšení kreatininu na hodnoty > 200 μmol/l.

Léčba má být přerušena v případě, že hladina kreatininu překročí horní limit normy o více než 50 %. Kreatinin se doporučuje měřit během prvních 3 měsíců od zahájení léčby a poté v pravidelných intervalech.

Intersticiální plicní onemocnění

U některých statinů a při léčbě fenofibrátem byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění, a to zejména při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.8). Mezi známky přítomnosti tohoto onemocnění patří dyspnoe, neproduktivní kašel a celkové zhoršení zdravotního stavu (únava, úbytek hmotnosti a horečka). Pokud existuje podezření, že se u pacienta rozvinulo intersticiální plicní onemocnění, léčba přípravkem Cholib má být přerušena.

Diabetes mellitus

Některé nálezy naznačují, že statiny jako třída zvyšují glykemii a u některých pacientů s vysokým rizikem budoucího diabetu mohou vytvářet takový stupeň hyperglykemie, že je vhodná formální antidiabetická péče. Toto riziko je nicméně převáženo skutečností, že při léčbě statiny dochází ke snížení rizika vaskulárního, a proto by nemělo být důvodem k ukončení léčby statiny. Riziková pacienta (glykemie nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšené triglyceridy, hypertenze) mají být monitorováni klinicky i biochemicky v souladu s národními postupy.

Venotromboembolické příhody

Ve studii FIELD bylo hlášeno statisticky významné zvýšení incidence plicní embolie (0,7 % ve skupině s placebem versus 1,1 % ve skupině s fenofibrátem; p = 0,022) a statisticky nevýznamné zvýšení incidence hluboké žilní trombózy (placebo 1,0 % 48/4900 pacientů) oproti fenofibrátu 1,4 % (67/4895); p = 0,074. Zvýšené riziko žilních trombóz může souviset se zvýšenou hladinou homocysteinu, rizikovým faktorem trombózy a dalšími nezjištěnými faktory. Klinický význam těchto skutečností není jasný, proto je třeba u pacientů s plicní embolií v anamnéze dbát zvláštní opatrnosti.

Myasthenia gravis

V několika případech bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenie (viz bod 4.8). Přípravek Cholib musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

Pomocné látky

Jelikož tento léčivý přípravek obsahuje laktózu, pacienti s vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy agalaktózy nemají tento přípravek užívat.

Jelikož tento léčivý přípravek obsahuje sacharózu, pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, což znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje oranžovou žluť (E110), která může způsobovat alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S přípravkem Cholib nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Interakce u monoterapie

Inhibitory CYP 3A4

Simvastatin je substrátem cytochromu P450 3A4.

K možným interakcím s inhibitory HMG Co-A reduktázy může přispívat několik mechanismů. Léky nebo rostlinné přípravky inhibující některé enzymy (např. CYP3A4) a/nebo dráhy přenašečů (např. OATP1B) mohou vést ke zvýšení koncentrace simvastatinu a kyseliny simvastatinové v plazmě a ke zvýšení rizika myopatie/rabdomyolýzy.

Účinné inhibitory cytochromu P450 3A4 zvyšují riziko myopatie a rabdomyolýzy, neboť během léčby simvastatinem zvyšují koncentraci inhibiční aktivity HMG-CoA reduktázy v plazmě. Mezi takové inhibitory patří itraconazol, ketokonazol, posakonazol, erythromycin, klarithromycin, telithromycin, inhibitory HIV proteázy (např. nelfinavir), kobicistat a nefazodon.

Kombinace s itraconazolem, ketokonazolem, posakonazolem, inhibitory HIV proteázy (např. nelfinavir), kobicistatem, erythromycinem, klarithromycinem, telithromycinem a nefazodonem je kontraindikována (viz bod 4.3). Pokud je léčba itraconazolem, ketokonazolem, posakonazolem, erythromycinem, klarithromycinem nebo telithromycinem nevyhnutelná, léčba přípravkem Cholib musí být během léčebné kúry přerušena. Opatrnosti je třeba také při kombinaci přípravku Cholib s určitými dalšími méně účinnými inhibitory CYP 3A4: flukonazolem, verapamilem nebo diltiazemem (viz body 4.3 a 4.4).

Zkontrolujte informace o přípravku pro všechny souběžně používané léky, kde zjistíte více informací o jejich potenciálních interakcích se simvastatinem a/nebo potenciálním působení na enzymy či přenašeče a o případných úpravách dávky a dávkovacího režimu.

Danazol

Při konkomitantním podávání danazolu se simvastatinem existuje zvýšené riziko myopatie a rabdomyolýzy. Dávka simvastatinu u pacientů užívajících danazol nesmí překročit 10 mg denně. Proto je souběžné podávání přípravku Cholib s danazolem kontraindikováno (viz bod 4.3).

Cyklosporin

Při konkomitantním podávání cyklosporinu se simvastatinem existuje zvýšené riziko myopatie/rabdomyolýzy. Ačkoli nebyl mechanismus této interakce zcela objasněn, bylo prokázáno, že cyklosporin zvyšuje plazmatickou expozici (AUC) kyselině simvastatinové, pravděpodobně částečně kvůli inhibici CYP 3A4 a transportéru OATP-1B1. Protože dávka simvastatinu nesmí u pacientů užívajících cyklosporin překročit 10 mg denně, souběžné užívání přípravku Cholib s cyklosporinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Amiodaron, amlodipin, diltiazem a verapamil

Při konkomitantním užívání amiodaronu, amlodipinu, diltiazemu nebo verapamilu se simvastatinem v dávce 40 mg za den existuje zvýšené riziko myopatie a rbdomyolýzy.

V klinických studiích byla myopatie hlášena u 6 % pacientů užívajících simvastatin 80 mg a amiodaron oproti 0,4 % u pacientů pouze na 80 mg simvastatinu.

Konkomitantní podávání amlodipinu a simvastatinu způsobovalo 1,6násobné zvýšení expozice kyselině simvastatinové.

Konkomitantní podávání diltiazemu a simvastatinu způsobovalo 2,7násobné zvýšení expozice kyselině simvastatinové, pravděpodobně kvůli inhibici CYP 3A4.

Konkomitantní podávání verapamilu a simvastatinu způsobovalo 2,3násobné zvýšení expozice kyselině simvastatinové v plazmě, pravděpodobně zčásti kvůli inhibici CYP 3A4.

Proto u pacientů užívajících amiodaron, amlodipin, diltiazem nebo verapamil nesmí dávka přípravku Cholib překročit 145 mg/20 mg za den.

Inhibitory proteinu BCRP (Breast Cancer Resistant Protein)

Konkomitantní podávání léčivých přípravků, které jsou inhibitory proteinu BCRP, včetně přípravků obsahujících elbasvir nebo grazoprevir, může vést k vyšším plazmatickým koncentracím simvastatinu a zvýšenému riziku myopatie (viz body 4.2 a 4.4).

Ostatní statiny a fibráty

Gemfibrozil zvyšuje AUC kyseliny simvastatinové 1,9 násobně, pravděpodobně kvůli inhibici cesty glukuronidace. Riziko myopatie a rbdomyolýzy je významně zvýšené při konkomitantním užívání gemfibrozilu se simvastatinem. Riziko rbdomyolýzy je rovněž zvýšené u pacientů konkomitantně užívajících další fibráty nebo statiny. Proto je souběžné podávání přípravku Cholib s gemfibrozilem, dalšími fibráty nebo statiny kontraindikováno (viz bod 4.3).

Niacin (kyselina nikotinová)

S konkomitantním podáváním statinů a niacinu (kyseliny nikotinové) v dávkách upravujících hladinu lipidů (≥ 1 g/den) byly spojeny případy myopatie/rbdomyolýzy (niacin a statiny mohou při samostatném podávání způsobovat myopatii).

Lékaři zvažující kombinovanou léčbu přípravkem Cholib a dávkami niacinu (kyselina nikotinová) upravujícími hladinu lipidů (≥ 1 g/den) nebo léčivými přípravky obsahujícími niacin mají důkladně zvážit možné přínosy a rizika a musí u pacientů pozorně sledovat jakékoli známky a příznaky bolesti, citlivosti nebo slabosti svalů, a to především během počátečních měsíců léčby a také pokaždé, když se zvyšuje dávka kteréhokoliv léčivého přípravku.

Kyselina fusidová

Při konkomitantním systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny se může zvýšit riziko myopatie, včetně rbdomyolýzy. Současné podávání této kombinace může způsobit zvýšené plazmatické koncentrace obou látek. Mechanismus této interakce (ať už farmakodynamický, farmakokinetický, nebo obojí) je zatím neznámý. U pacientů, kteří dostávali tuto kombinaci, byla hlášena rbdomyolýza (včetně několika úmrtí).

Pokud je léčba kyselinou fusidovou nezbytná, je nutné po dobu trvání léčby kyselinou fusidovou léčbu přípravkem Cholib přerušit. (viz též bod 4.4).

Grepová šťáva

Grepová šťáva inhibuje CYP 3A4. Konkomitantní příjem velkého množství (přes 1 litr denně) grepové šťávy a simvastatinu způsobovalo 7násobné zvýšení plazmatické expozice kyselině simvastatinové. Příjem 240 ml grepové šťávy ráno a simvastatinu večer rovněž způsoboval 1,9násobné zvýšení

plazmatické expozice kyselině simvastatinové. Během léčby přípravkem Cholib je proto třeba se konzumaci grepové šťávy vyhýbat.

Kolchicin

Při konkomitantním podávání kolchicinu se simvastatinem byly u pacientů s renální insuficiencí hlášeny případy myopatie a rhabdomyolýzy. Proto se doporučuje pacienty, kteří užívají kombinaci kolchicinu a přípravku Cholib, pečlivě klinicky monitorovat.

Antagonisté vitamínu K

Fenofibrát a simvastatin posilují účinky antagonistů vitamínu K a mohou zvýšit riziko krvácení. Na začátku léčby se doporučuje snížit dávky perorálních antikoagulancií přibližně o jednu třetinu a poté je dle potřeby postupně upravovat za průběžného monitorování INR (mezinárodně normalizovaný poměr). Hodnota INR má být stanovena před zahájením užívání přípravku Cholib. Poté je třeba ji dostatečně často kontrolovat i během časné fáze léčby, aby nedocházelo k žádným významným odchylkám INR. Jakmile je zjištěna stabilní hodnota INR, lze tuto hodnotu monitorovat v intervalech obvykle doporučených u pacientů užívajících tuto perorální antikoagulancia. Pokud se dávka přípravku Cholib změní nebo se jeho podávání přeruší, má se opakovat stejný postup. Léčba přípravkem Cholib není spojována s krvácením u pacientů neužívajících antikoagulancia.

Glitazony

Během konkomitantního podávání fenofibrátu a glitazonů byly zaznamenány případy reverzibilního paradoxního snížení HDL-cholesterolu. Proto se doporučuje sledovat HDL-cholesterol, je-li přípravek Cholib souběžně podáván s glitazonem a, ukončit jednu či druhou léčbu, pokud je hladina HDL-cholesterolu příliš nízká.

Rifampicin

Protože rifampicin je silný induktor CYP 3A4, který interferuje s metabolismem simvastatinu, může u pacientů podstupujících dlouhodobou léčbu rifampicinem (např. při léčbě tuberkulózy) dojít ke ztrátě účinnosti simvastatinu. U zdravých dobrovolníků byla plazmatická expozice kyselině simvastatinové při konkomitantním podávání rifampicinu snížena o 93 %.

Účinky na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Fenofibrát a simvastatin nejsou inhibitory ani induktory CYP 3A4. Proto se neočekává, že by přípravek Cholib ovlivňoval plazmatické koncentrace látek metabolizovaných prostřednictvím CYP 3A4.

Fenofibrát a simvastatin nejsou inhibitory CYP 2D6, CYP 2E1 ani CYP 1A2. Fenofibrát je mírný až středně silný inhibitor CYP 2C9 a slabý inhibitor CYP 2C19 a CYP 2A6.

Pacienti souběžně užívající přípravek Cholib a léčiva metabolizovaná cytochromy CYP 2C19, CYP 2A6 a především CYP 2C9 s úzkým terapeutickým indexem mají být důsledně sledováni; dle potřeby se doporučuje dávky těchto léčiv upravit.

Interakce mezi simvastatinem a fenofibrátem

Účinky opakovaného podávání fenofibrátu na farmakokinetiku jedné nebo více dávek simvastatinu byly zkoumány ve dvou malých studiích (n = 12), následovaných větší studií (n = 85) u zdravých dobrovolníků.

V první studii se snížila hodnota AUC kyseliny simvastatinové (SVA) – hlavního aktivního metabolitu simvastatinu – o 42 % (90% CI 24 %-56 %) při společném podání jedné dávky 40 mg simvastatinu s opakovaným podáváním 160 mg fenofibrátu. V druhé studii [Bergman et al, 2004] vedlo opakované společné podávání 80 mg simvastatinu a 160 mg fenofibrátu ke snížení AUC SVA o 36 % (90% CI 30 %-42 %). Ve větší studii bylo po opakovaném společném podávání 40 mg simvastatinu a 145 mg fenofibrátu večer pozorováno snížení AUC SVA o 21 % (90% CI 14 %-27 %). Nešlo o významný rozdíl oproti 29% (90% CI 22 %-35 %) snížení AUC SVA pozorovanému při společném podávání v odstupe 12 hodin: 40 mg simvastatinu večer a 145 mg fenofibrátu ráno.

Nebylo zjišťováno, zda má fenofibrát účinek na další aktivní metabolity simvastatinu.

Přesný mechanismus interakce není znám. V dostupných klinických údajích nebyl účinek na snížení LDL-cholesterolu (LDL-C) považován za významně odlišný od monoterapie simvastatinem, kdy je kontrolován LDL-cholesterol v době zahájení léčby.

Opakované podávání 40 nebo 80 mg simvastatinu, nejvyšší registrované dávky, neovlivnilo plazmatické hladiny kyseliny fenofibrové v rovnovážném stavu.

Preskripční doporučení pro interagující látky jsou shrnuta v níže uvedené tabulce (viz také body 4.2 a 4.3).

Interagující látky	Preskripční doporučení
Účinné inhibitory CYP 3A4: Itrakonazol Ketokonazol Flukonazol Posakonazol Erythromycin Klarithromycin Telithromycin Inhibitory HIV proteázy (např. nelfinavir) Nefazodon Kobicistat	U přípravku Cholib kontraindikovány.
Danazol Cyklosporin	U přípravku Cholib kontraindikovány.
Gemfibrozil, ostatní statiny a fibráty	U přípravku Cholib kontraindikovány.
Amiodaron Verapamil Diltiazem Amlodipin	Pokud klinický přínos nepřeváží riziko, nepřekračujte jednu tabletu přípravku Cholib 145 mg/20 mg za den.
Elbasvir Grazoprevir	Nepřekračujte jednu tabletu přípravku Cholib 145 mg/20 mg za den.
Glekaprevir Pibrentasvir	U přípravku Cholib kontraindikovány.
Niacin (kyselina nikotinová) ≥ 1 g/den	Nepodávejte s přípravkem Cholib, pokud klinický přínos nepřeváží riziko. Sledujte pacienty pro jakékoli známky či příznaky bolesti, citlivosti nebo slabosti svalů.
Kyselina fusidová	Pacienty je třeba důkladně sledovat. Lze zvážit dočasné přerušení léčby přípravkem Cholib.
Grepová šťáva	Při užívání přípravku Cholib ji nepijte.
Antagonisté vitamínu K	Nastavte dávku těchto perorálních antikoagulancií na základě výsledků sledování INR.
Glitazony	Sledujte HDL-cholesterol, a pokud je příliš nízký, jednu nebo druhou léčbu ukončete (glitazon nebo Cholib).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Cholib

Stejně jako simvastatin (viz dále) je během těhotenství kontraindikován i přípravek Cholib (viz bod 4.3).

Fenofibrát

Dostatečné údaje o podávání fenofibrátu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly embryotoxické účinky při dávkách v rozmezí toxickém pro matku (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Proto má být fenofibrát měl být v těhotenství užíván pouze po pečlivém zvážení poměru jeho přínosu a rizika.

Simvastatin

Simvastatin je v těhotenství kontraindikován. Bezpečnost jeho použití u těhotných žen nebyla stanovena. Léčba matky simvastatinem může u plodu snižovat hladiny mevalonátu, což je prekurzor biosyntézy cholesterolu. Z tohoto důvodu se nesmí simvastatin používat u žen, které se snaží otěhotnět, které jsou těhotné nebo které si myslí, že mohou být těhotné. Léčba simvastatinem musí být přerušena po celou dobu těhotenství nebo dokud se nepotvrdí, že žena není těhotná.

Kojení

Není známo, zda se fenofibrát, simvastatin a/nebo jejich metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Proto je podávání přípravku Cholib během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

U zvířat byly pozorovány reverzibilní účinky na fertilitu (viz bod 5.3).
Nejsou k dispozici klinické údaje o fertilitě při užívání přípravku Cholib.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Fenofibrát nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Po uvedení na trh byla u simvastatinu vzácně hlášena závrať. Tento nežádoucí účinek je třeba při řízení dopravních prostředků či obsluhování strojů během léčby přípravkem Cholib brát v úvahu.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (NÚ) během léčby přípravkem Cholib jsou zvýšený kreatinin v krvi, infekce horních dýchacích cest, zvýšený počet trombocytů, gastroenteritida a zvýšená alaninaminotransferáza.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Během čtyř dvojité zaslepených klinických studií trvajících 24 týdnů dostávalo 1 237 pacientů léčbu souběžným podáváním fenofibrátu a simvastatinu. Ve společné analýze těchto čtyř studií byla četnost přerušení kvůli závažným nežádoucím účinkům léčby 5,0 % (51 subjektů ze 1 012) po 12 týdnech léčby fenofibrátem a simvastatinem v dávce 145 mg/20 mg za den a 1,8 % (4 subjekty z 225) po 12 týdnech léčby fenofibrátem a simvastatinem v dávce 145 mg/40 mg za den.

Nežádoucí účinky hlášené v průběhu léčby u pacientů užívajících souběžně fenofibrát a simvastatin jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a četnosti.

Nežádoucí účinky přípravku Cholib odpovídají tomu, co je známo o jeho dvou léčivých látkách: fenofibrátu a simvastatinu.

Četnosti nežádoucích účinků jsou tříděny následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky pozorované při souběžném podávání fenofibrátu a simvastatinu (Cholib)

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky	Četnost
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích, gastroenteritida	Časté

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky	Četnost
Poruchy krve a lymfatického systému	Počet trombocytů zvýšený	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Alaninaminotransferáza zvýšená	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Dermatitida a ekzém	Méně časté
Vyšetření	Kreatinin v krvi zvýšený (viz body 4.3 a 4.4)	Velmi časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Kreatinin v krvi zvýšený: 10 % pacientů mělo zvýšený kreatinin nad základní hladinu více než 30 μmol/l při souběžném podávání fenofibrátu a simvastatinu oproti 4,4 % pacientů při monoterapii statinem. 0,3 % pacientů užívajících souběžnou léčbu mělo klinicky významné zvýšení kreatininu na hodnoty > 200 μmol/l.

Další informace o jednotlivých léčivých látkách fixní kombinace dávky

Níže jsou uvedeny další nežádoucí účinky související s použitím léčivých přípravků obsahujících simvastatin nebo fenofibrát pozorované v klinických studiích a po uvedení na trh, které mohou u přípravku Cholib případně nastat. Kategorie četnosti jsou založeny na informacích dostupných v souhrnech údajů o přípravku pro přípravky obsahující simvastatin a fenofibrát dostupné v EU.

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky (fenofibrát)	Nežádoucí účinky (simvastatin)	Četnost
Poruchy krve a lymfatického systému	Hemoglobin snížený		Vzácné
	Počet leukocytů snížený	Anemie	Vzácné
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita		Vzácné
		Anafylaxe	Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy		Diabetes mellitus****	Není známo
Psychiatrické poruchy		Insomnie	Velmi vzácné
		Porucha spánku, včetně nočních můr, deprese	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy		Méně časté
		Parestezie, závrať, periferní neuropatie	Vzácné
		Poruchy paměti/ztráta paměti	Vzácné
Poruchy oka		Myasthenia gravis	Není známo
		Rozmazané vidění, postižení zraku	Vzácné
		Oční forma myastenie	Není známo
Cévní poruchy	Tromboembolismus (plicní embolie, hluboká žilní trombóza)*		Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Intersticiální plicní onemocnění	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Gastrointestinální příznaky (bolest břicha, nauzea, zvracení, průjem, flatulence)		Časté
	Pankreatitida*		Méně časté
		Zácpa, dyspepsie	Vzácné

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky (fenofibrát)	Nežádoucí účinky (simvastatin)	Četnost
Poruchy jater a žlučových cest	Transaminázy zvýšené		Časté
	Cholelitiáza		Méně časté
	Komplikace cholelitiázy (např. cholecystitida, cholangitida, biliární kolika atd.)		Není známo
		Gamma-glutamyltransferáza zvýšená	Vzácné
		Hepatitida/ikterus Selhání jater	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Závažné kožní reakce (např. erythema multiforme, Stevens Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza atd.)		Není známo
	Kožní přecitlivělost (např. vyrážka, pruritus, kopřivka)		Méně časté
	Alopecie		Vzácné
	Fotosenzitivní reakce		Vzácné
		Hypersenzitivní syndrom***	Vzácné
		Lichenoidní lékový výsev	Velmi vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové poruchy (např. myalgie, myozitida, svalové spazmy a slabost)		Méně časté
	Rabdomyolýza s renálním selháním nebo bez něj (viz bod 4.4)		Vzácné
		Myopatie** Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (viz bod 4.4)	Vzácné
		Tendinopatie	Není známo
		Ruptura svalu	Velmi vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Sexuální dysfunkce		Méně časté
		Erektální dysfunkce	Není známo
		Gynekomastie	Velmi vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Astenie	Vzácné
Vyšetření	Hladina homocysteinu v krvi zvýšená (viz bod 4.4)*****		Velmi časté
	Močovina v krvi zvýšená		Vzácné
		Alkalická fosfatáza v krvi zvýšená	Vzácné
		Hladina kreatinfosfokinázy v krvi zvýšená	Vzácné
		Glykovaný hemoglobin zvýšený	Není známo
		Glykemie zvýšená	Není známo

Popis vybraných nežádoucích účinků

Pankreatitida

*V randomizované placebem kontrolované studii FIELD provedené u 9795 pacientů s diabetes mellitus 2. typu bylo pozorováno statisticky významné zvýšení případů pankreatitidy u pacientů užívajících fenofibrát oproti pacientům užívajícím placebo (0,8 % versus 0,5 %; p=0,031).

Tromboembolie

*Ve studii FIELD bylo hlášeno statisticky významné zvýšení incidence plicní embolie (0,7 % [32/4900 pacientů] ve skupině s placebem oproti 1,1 % [53/4895 pacientů] ve skupině s fenofibrátem; p=0,022) a statisticky nevýznamné zvýšení výskytu hluboké žilní trombózy (placebo: 1,0 % [48/4900 pacientů] versus fenofibrát 1,4 % [67/4895 pacientů]; p=0,074).

Myopatie

**V klinických studiích se myopatie vyskytovala často u pacientů léčených simvastatinem v dávce 80 mg/den ve srovnání s pacienty léčenými dávkou 20 mg/den (1,0 % vs. 0,02 %).

Hypersenzitivní syndrom

***Zřejmý hypersenzitivní syndrom byl hlášen vzácně, což zahrnovalo následující stavy: angioedém, syndrom podobný lupusu, polymyalgia rheumatica, dermatomyozitida, vaskulitida, trombocytopenie, eozinofilie, zvýšená sedimentace červených krvinek (FW), artritida a artralgie, kopřivka, fotosenzitivita, horečka, zrudnutí, dyspnoe a malátnost.

Diabetes mellitus

****Diabetes mellitus: Rizikovní pacienti (glykemie nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšené triglyceridy, hypertenze) mají být monitorováni klinicky i biochemicky v souladu s národními postupy.

Zvýšená hladina homocysteinu v krvi

*****Ve studii FIELD bylo průměrné zvýšení hladiny homocysteinu v krvi u pacientů léčených fenofibrátem 6,5 μmol/l a bylo reverzibilní po přerušení této léčby.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Cholib

Není známo žádné specifické antidotum. Pokud je podezření na předávkování, je dle potřeby nutné zavést symptomatickou léčbu a vhodná podpůrná opatření.

Fenofibrát

Byly zaznamenány pouze marginální případy předávkování fenofibrátem. Ve většině případů nebyly hlášeny žádné příznaky předávkování. Fenofibrát nelze eliminovat hemodialýzou.

Simvastatin

Bylo hlášeno několik případů předávkování simvastatinem; maximální užitá dávka byla 3,6 g. Všichni pacienti se zotavili bez následků. V případě předávkování neexistuje žádná specifická léčba. V takovém případě je nutné zavést symptomatická a podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky upravující hladinu lipidů, inhibitory HMG–CoA-reduktázy v kombinaci s jinými látkami upravujícími hladinu lipidů, ATC kód: C10BA04

Mechanismus účinku

Fenofibrát

Fenofibrát je derivát kyseliny fibrové, jehož účinky upravující hladinu lipidů pozorované u lidí jsou zprostředkovány aktivací receptoru proliferace peroxizomů typu alfa (PPAR α – Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alpha).

Prostřednictvím aktivace receptorů PPAR α aktivuje fenofibrát tvorbu lipoproteinové lipázy a snižuje tvorbu apoproteinu CIII. Aktivace receptorů PPAR α rovněž indukuje zvýšení syntézy apoproteinů AI a AII.

Simvastatin

Simvastatin, což je neaktivní lakton, se hydrolyzuje v játrech na odpovídající formu aktivní beta-hydroxykyseliny, která je účinná v inhibici HMG-CoA-reduktázy (3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA-reduktázy). Tento enzym katalyzuje konverzi HMG-CoA na mevalonát, časný a rychlost omezující mezistupeň v biosyntéze cholesterolu.

Cholib:

Přípravek Cholib obsahuje fenofibrát a simvastatin, které mají odlišné mechanismy účinku, jak je popsáno výše.

Farmakodynamické účinky

Fenofibrát

Studie s fenofibrátem u lipoproteinových frakcí vykazují snížení hladin LDL a VLDL-cholesterolu. Hladiny HDL-cholesterolu jsou často zvýšené. LDL a VLDL-triglyceridy jsou sniženy. Celkovým účinkem je snížení poměru lipoproteinů o nízké a velmi nízké hustotě vůči lipoproteinům o vysoké hustotě.

Fenofibrát má rovněž urikosurický účinek vedoucí ke snížení hladiny kyseliny močové o přibližně 25 %.

Simvastatin

U simvastatinu se ukázalo, že snižuje normální i zvýšené koncentrace LDL-cholesterolu. LDL se vytváří z proteinů o velmi nízké hustotě (VLDL) a je katabolizován přednostně LDL receptorem s vysokou afinitou. Mechanismus účinku simvastatinu na snížení LDL může zahrnovat jak snížení koncentrace VLDL-cholesterolu (VLDL-C), tak indukci LDL receptoru vedoucí ke snížené produkci a zvýšenému katabolismu LDL-C. Apolipoprotein B rovněž během léčby simvastatinem výrazně klesá. Navíc simvastatin středně zvyšuje HDL-cholesterol a redukuje plazmatické TG. Důsledkem těchto změn jsou sníženy poměry TC vůči HDL-cholesterolu a LDL-cholesterolu vůči HDL-cholesterolu.

Cholib

Účinky simvastatinu a fenofibrátu se doplňují.

Klinická účinnost a bezpečnost

Cholib

V klinickém programu byly provedeny čtyři pivotní klinické studie. Celkem do 6týdenního zavádění statinu vstoupilo 7583 subjektů se smíšenou dyslipidemií. Z nich bylo 2474 subjektů randomizováno

pro dobu 24 týdnů léčby, 1237 subjektů dostávalo fenofibrát souběžně podávaný se simvastatinem a 1230 subjektů bylo na monoterapii statinem. Všechny dávky byly podávány večer.

Typ a dávka použitého statinu:

		0. až 12. týden		12. až 24. týden	
Studie	6týdenní zavádění statinu	Monoterapie statinem	Kombinace fenofibrátu a simvastatinu	Monoterapie statinem	Kombinace fenofibrátu a simvastatinu
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

Studie 0502 hodnotila konstantní dávku kombinace fenofibrát-simvastatin a komparátor statinu v průběhu období dvojitého zaslepení trvajících 24 týdnů. Primárním kritériem účinnosti byla superiorita kombinace 145 mg fenofibrátu a 40 mg simvastatinu oproti 40 mg simvastatinu na snížení TG a LDL-cholesterolu a zvýšení HDL-cholesterolu (HDL-C) za 12 týdnů.

Za 12 týdnů a 24 týdnů studie kombinace 145 mg fenofibrátu a 40 mg simvastatinu (F145/S40) prokázala superioritu oproti 40 mg simvastatinu (S40) při snižování TG a zvyšování HDL-cholesterolu.

Kombinace F145/S40 prokázala superioritu nad S40 na snížení LDL-cholesterolu pouze po 24 týdnech od nevýznamného dalšího 1,2% snížení LDL-cholesterolu za 12 týdnů až po statisticky významné 7,2% snížení za 24 týdnů.

Procento změny TG, LDL-C a HDL-C od základní hladiny za 12 a 24 týdnů				
Úplná analýza vzorku pacientů				
Lipidový parametr (mmol/l)	Feno 145+Simva 40 (N = 221)	Simva 40 (N = 219)	Srovnání léčby*	Hodnota P
Za 12 týdnů				
	Průměr % změny (SD)			
TG	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91;-23,13)	<0,001
LDL-C	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
HDL-C	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
Za 24 týdnů				
	Průměr % změny (SD)			
TG	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90;-21,80)	<0,001
LDL-C	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20;-2,21)	0,005
HDL-C	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

*Srovnání léčby bylo vypočteno na základě rozdílu mezi průměry LS pro Feno 145 + Simva 40 a Simva 40 se souvisejícím 95% CI

Výsledky týkající se sledovaných biologických parametrů za 24 týdnů jsou uvedeny v tabulce níže. F145/S40 prokázaly statisticky významnou superioritu u všech parametrů s výjimkou zvýšení ApoA1.

ANCOVA (analýza kovariance) procenta změny v TC, non-HDL-C, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI a fibrinogenu ze základní hodnoty za 24 týdnů – úplná analýza vzorku pacientů					
Parametr	Léčebná skupina	N	Průměry (SD)	Srovnání léčby*	Hodnota P
TC (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-4,95 (18,59) 1,69 (20,45)	-6,76 (-10,31;-3,20)	<0,001
Non-HDL-C (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-7,62 (23,94) 2,52 (26,42)	-10,33 (-14,94;-5,72)	<0,001
ApoAI (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	5,79 (15,96) 4,02 (13,37)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084
ApoB (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-2,95 (21,88) 6,04 (26,29)	-9,26 (-13,70;-4,82)	<0,001
ApoB/ApoAI	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18;-1,39)	0,019
Fibrinogen* (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41;-0,19)	<0,001

*Srovnání léčby bylo vypočteno na základě rozdílu mezi průměry LS pro Feno 145 + Simva 40 a Simva 40 se souvisejícím 95% CI; LS (metoda nejmenších čtverců); SD (směrodatná odchylka)

Cholib 145/20

Studie 0501 hodnotila 2 různé dávky kombinace fenofibrát-simvastatin ve srovnání se simvastatinem v dávce 40 mg po dobu 24 týdnů při dvojitěm zaslepení. Primárním kritériem účinnosti byla superiorita kombinace 145 mg fenofibrátu a 20 mg simvastatinu oproti 40 mg simvastatinu na snížení TG a zvýšení HDL-C a neinferiorita snížení LDL-C za 12 týdnů.

Průměrné procento změny od základní hladiny za 12 týdnů Úplná analýza vzorku pacientů				
Parametr	Feno 145+Simva 20 (N = 493) Průměr (SD)	Simva 40 (N = 505) Průměr (SD)	Srovnání léčby*	Hodnota P
TG (mmol/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0;-22,78)	<0,001
LDL-C (mmol/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0;7,51)	-
HDL-C (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88;7,65)	<0,001
TC (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41;3,38)	0,123
Non-HDL-C (mmol/l)	-9,79 (21,32)	-9,79 (20,14)	-0,11 (-2,61;2,39)	0,931
Apo AI (g/l)	3,97 (13,15)	0,94 (13,03)	2,98 (1,42;4,55)	<0,001
Apo B (g/l)	-6,52 (21,12)	-7,97 (17,98)	1,22 (-1,19;3,63)	0,320
Apo B/Apo AI	-8,49 (24,42)	-7,94 (18,96)	-0,73 (-3,44;1,97)	0,595
Fibrinogen (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40;-0,24)	< 0,001

*Srovnání léčby: rozdíl mezi průměry LS pro Feno 145 + Simva 20 a Simva 40 se souvisejícím 95% intervalem spolehlivosti

Po prvních 12 týdnech léčby kombinace 145 mg fenofibrátu a 20 mg simvastatinu prokázala superioritu oproti 40 mg simvastatinu při snižování TG a zvyšování HDL-cholesterolu, ale nespĺnila kritéria pro neinferioritu na LDL-cholesterol. Kombinace 145 mg fenofibrátu se 20 mg simvastatinem prokázala v porovnání se simvastatinem v dávce 40 mg statisticky významnou superioritu u těchto parametrů: zvýšení apoA1 a snížení fibrinogenu.

Podpůrná studie

V lipidové studii ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – opatření ke kontrole kardiovaskulárního rizika u diabetu) bylo v randomizované, placebem kontrolované studii 5518 pacientů s diabetes mellitus typu 2 léčeno fenofibrátem jako doplňkem k simvastatinu. Léčba fenofibrátem a simvastatinem nevykazovala žádné významné rozdíly v porovnání s monoterapií simvastatinem v kombinovaném primárním výsledku u nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody a smrti z kardiovaskulárních příčin (poměr rizik [HR] 0,92; 95% CI 0,79–1,08, $p = 0,32$; snížení absolutního rizika: 0,74 %). V předem specifikované podskupině dyslipidemických pacientů definovaných jako nejnižší tercil HDL-cholesterolu (≤ 34 mg/dl nebo 0,88 mmol/l) a nejvyšší tercil TG (≥ 204 mg/dl nebo 2,3 mmol/l) základní hodnoty léčba fenofibrátem a simvastatinem prokázala 31% relativní snížení v porovnání s monoterapií simvastatinem v kombinovaném primárním výsledku (poměr rizik [HR] 0,69; 95% CI 0,49–0,97, $p=0,03$; snížení absolutního rizika: 4,95 %). Další analýza předem definované podskupiny odhalila statisticky významnou interakci účinku léčby v závislosti na pohlaví ($p=0,01$) naznačující možný přínos kombinované terapie u mužů ($p=0,037$), ale potenciálně vyšší riziko pro primární výsledek u žen léčených kombinovanou terapií v porovnání s monoterapií simvastatinem ($p=0,069$). Uvedené nebylo pozorováno u výše zmíněných podskupin pacientů s dyslipidemií, ale nebyl však zjištěn ani žádný zřejmý důkaz přínosu u dyslipidemických žen léčených fenofibrátem a simvastatinem; možný škodlivý účinek v této podskupině nelze vyloučit.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Cholib u všech podskupin pediatrické populace u kombinované dyslipidemie (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Poměry geometrického průměru a 90% CI pro porovnání AUC, AUC(0-t) a C_{max} aktivních metabolitů, kyseliny fenofibrové a kyseliny simvastatinové po podání fixní kombinace v tabletě přípravku Cholib 145 mg/20 mg a po souběžném podání samostatné tablety 145 mg fenofibrátu a 20 mg simvastatinu, jak bylo prováděno v klinickém programu, byly všechny v biologicky ekvivalentním intervalu 80-125 %.

Geometrický průměr maximální plazmatické hladiny (C_{max}) inaktivního základního simvastatinu byl 2,7 ng/ml u pevné kombinace dávky v tabletě přípravku Cholib 145 mg/20 mg a 3,9 ng/ml při souběžném podání samostatné tablety 145 mg fenofibrátu a 20 mg simvastatinu, jak bylo prováděno v klinickém programu.

Poměry geometrického průměru a 90% CI pro porovnání plazmatické expozice (AUC a AUC(0-t)) simvastatinu byly po podání fixní kombinace v tabletě přípravku Cholib 145 mg/20 mg a po souběžném podání samostatné tablety 145 mg fenofibrátu a 20 mg simvastatinu, jak bylo prováděno v klinickém programu, byly v biologicky ekvivalentním intervalu 80-125 %.

Absorpce

Maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) fenofibrátu se objevily za 2 až 4 hodiny po perorálním podání. Plazmatické koncentrace jsou během pokračující léčby u jednotlivců stabilní.

Fenofibrát je ve vodě nerozpustný a musí se užívat s jídlem, aby se usnadnila absorpce. Užití mikronizovaného fenofibrátu a technologie NanoCrystal na výrobu tablet obsahujících 145 mg fenofibrátu usnadňuje jeho absorpci.

Na rozdíl od předchozích fenofibrátových přípravků je maximální plazmatická koncentrace a celková expozice tohoto přípravku nezávislá na příjmu stravy.

Studie vlivu jídla zahrnující podávání tohoto přípravku obsahujícího 145 mg fenofibrátu v jedné tabletě zdravým mužům a ženám nalačno a s velmi tučným jídlem ukázala, že expozice (AUC a C_{max}) kyselině fenofibrové není jídlem ovlivněna.

Proto lze fenofibrát v přípravku Cholib užívat bez ohledu na jídlo.

Studie kinetiky po podání jedné dávky a po kontinuální léčbě prokázaly, že nedochází ke kumulaci léčiva.

Simvastatin je inaktivní lakton, který se in vivo snadno hydrolyzuje na odpovídající beta-hydroxykyselinu, silný inhibitor HMG-CoA-reduktázy. Hydrolyza probíhá především v játrech; rychlost hydrolyzy v lidské plazmě je velmi pomalá.

Simvastatin se dobře vstřebává a probíhá u něj extenzivní vylučování játry (v rámci first-pass efektu). Vylučování v játrech je závislé na průtoku krve játry. Játra jsou primárním místem účinku jeho aktivní formy. Bylo zjištěno, že dostupnost beta-hydroxykyseliny pro systémový oběh po perorálním podání simvastatinu je menší než 5 % dávky. Maximální plazmatické koncentrace aktivních inhibitorů je dosaženo za přibližně 1-2 hodiny po podání simvastatinu. Konkomitantní příjem stravy absorpci neovlivňuje.

Farmakokinetika jedné a více dávek simvastatinu ukázala, že po více dávkách nedochází ke kumulaci léčivého přípravku.

Distribuce

Kyselina fenofibrová se silně váže na albumin v plazmě (více než 99 %).

Protein se váže na simvastatin a jeho aktivní metabolity z > 95 %.

Biotransformace a eliminace

Po perorálním podání se fenofibrát rychle hydrolyzuje esterázami na aktivní metabolit kyselinu fenofibrovou. V plazmě nelze zjistit žádný nezměněný fenofibrát. Fenofibrát není substrátem cytochromu CYP 3A4. Jaterní mikrozomální metabolismus se biotransformace neúčastní.

Léčivo je vylučováno především do moči. Prakticky veškeré léčivo se vyloučí do 6 dnů. Fenofibrát je vylučován především v podobě kyseliny fenofibrové a jejího glukuronidového konjugátu. U starších pacientů není skutečná celková plazmatická clearance kyseliny fenofibrové pozměněna.

Studie kinetiky po podání jedné dávky a po kontinuální léčbě prokázaly, že nedochází ke kumulaci léčiva. Kyselina fenofibrová se neeliminuje hemodialýzou.

Průměrný plazmatický poločas: poločas eliminace kyseliny fenofibrové z plazmy je přibližně 20 hodin.

Simvastatin je substrátem cytochromu CYP 3A4 a efluxního transportéru BCRP. Simvastatin je aktivně vychytáván do hepatocytů transportérem OATP1B1. Hlavní metabolity simvastatinu přítomné v lidské plazmě jsou beta-hydroxykyselina a čtyři další aktivní metabolity. Po podání perorální dávky radioaktivního simvastatinu člověku bylo během 96 hodin 13 % radioaktivity vyloučeno do moči a 60 % do stolice. Množství získané ve stolici představuje podíl absorbovaného léčivého přípravku vyloučeného do žluče a také nevstřebaný léčivý přípravek. Po intravenózní injekci metabolitu beta-hydroxykyseliny je její poločas v průměru 1,9 hodiny. V průměru pouze 0,3 % intravenózní dávky se vyloučí do moči jako inhibitory.

Účinky opakovaného podávání fenofibrátu na farmakokinetiku jedné nebo více dávek simvastatinu bylo zkoumáno ve dvou malých studiích (n=12), následovaných větší studií (n=85) u zdravých dobrovolníků.

V první studii se snížila hodnota AUC kyseliny simvastatinové (SVA) – hlavního aktivního metabolitu simvastatinu – o 42 % (90% CI 24 %-56 %) při společném podání jedné dávky 40 mg simvastatinu s opakovaným podáváním 160 mg fenofibrátu. V druhé studii [Bergman et al, 2004] vedlo opakované společné podávání 80 mg simvastatinu a 160 mg fenofibrátu ke snížení AUC SVA o 36 % (90% CI 30 %-42 %). Ve větší studii bylo po opakovaném společném podávání 40 mg simvastatinu a 145 mg fenofibrátu večer pozorováno snížení AUC SVA o 21 % (90% CI 14 %-27 %). Nešlo

o významný rozdíl oproti 29% (90% CI 22 %-35 %) snížení AUC SVA pozorovanému při společném podávání v odstupu 12 hodin: 40 mg simvastatinu večer a 145 mg fenofibrátu ráno.

Nebylo zjišťováno, zda má fenofibrát účinek na další aktivní metabolity simvastatinu.

Presný mechanismus interakce není znám. V dostupných klinických údajích nebyl účinek na snížení LDL-cholesterolu (LDL-C) považován za významně odlišný od monoterapie simvastatinem, kdy je kontrolován LDL-cholesterol v době zahájení léčby.

Opakované podávání 40 nebo 80 mg simvastatinu, nejvyšší registrované dávky, neovlivnilo plazmatické hladiny kyseliny fenofibrové v ustáleném stavu.

Zvláštní skupiny pacientů

Nosiči genu SLCO1B1, alely c.521T>C, mají nižší aktivitu OATP1B1. Průměrná expozice (AUC) hlavního aktivního metabolitu kyseliny simvastatinové je 120 % u heterozygotních nosičů alely C (CT) a 221 % u homozygotních nosičů (CC) v porovnání s pacienty, kteří mají nejčastěji se vyskytující genotyp (TT). Alela C má v evropské populaci frekvenci výskytu 18 %. U pacientů s polymorfismem SLCO1B1 je riziko zvýšené expozice simvastatinu, což může vést ke zvýšenému riziku rhabdomyolýzy (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly provedeny žádné předklinické studie s fixní kombinací přípravku Cholib.

Fenofibrát

Studie akutní toxicity nepřinesly žádnou důležitou informaci o specifické toxicitě fenofibrátu.

V tříměsíční perorální neklinické studii na potkanech prováděné s kyselinou fenofibrovou (aktivním metabolitem fenofibrátu) byla pozorována toxicita pro kosterní svaly (především pro ty, které jsou bohaté na pomalé oxidační myofibrily typu I) a degenerace srdce, anemie a snížená tělesná hmotnost při hladinách expozice ≥ 50 násobku lidské expozice u skeletální toxicity a > 15 násobku pro kardiomyotoxicitu.

U léčených psů se během 3 měsíců při expozicích přibližně 7násobku klinické AUC objevily reverzibilní vředy a eroze v gastrointestinálním traktu.

Studie mutagenity fenofibrátu byly negativní.

Ve studiích kancerogenity byly u potkanů a myši zjištěny nádory jater, které jsou připisovány proliferaci peroxizomů. Tyto změny jsou specifické pro hlodavce a nebyly při porovnatelných hladinách dávek pozorovány u jiných druhů. Pro terapeutické použití u člověka tato skutečnost nemá žádný význam.

Studie u myši, potkanů a králíků neodhalily žádný teratogenní účinek. Při dávkách v rozmezí toxickém pro matky byly pozorovány embryotoxické účinky. Při vysokých dávkách bylo pozorováno prodloužení doby březosti a obtíže během porodu.

V neklinických studiích reprodukční toxicity vedených s fenofibrátem nebyly detekovány žádné účinky na fertilitu. Ve studii toxicity po opakovaném podání s kyselinou fenofibrovou u mladých psů však byly pozorovány reverzibilní hypospermie a testikulární vakuolace či nezralost ovarií.

Simvastatin

Na základě konvenčních studií farmakodynamiky, toxicity po opakovaných dávkách, genotoxicity a kancerogenity na zvířatech nejsou známa žádná další rizika pro pacienty, než která lze očekávat na základě farmakologického mechanismu. Při maximálních tolerovaných dávkách u potkanů a králíků simvastatin nepůsobil žádné fetální malformace a neměl žádné účinky na fertilitu, reprodukční funkci nebo neonatální vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Butylhydroxyanisol (E320)
Monohdrát laktózy
Natrium-lauryl-sulfát
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Sodná sůl dokusátu
Sacharóza
Monohdrát kyseliny citronové (E330)
Hypromelóza (E464)
Krosopovidon (E1202)
Magnesium-stearát (E572)
Silicifikovaná mikrokrystalická celulóza (získaná z mikrokrystalické celulózy a koloidního bezvodého oxidu křemičitého)
Kyselina askorbová (E300)

Potah:

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203)
Oxid titaničitý (E171)
Mastek (E553b)
Lecithin (získaný ze sójových bobů (E322))
Xanthanová klovatina (E415)
Červený oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)
Oranžová žlut' (E110).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistry
Velikosti balení: 10, 30 a 90 potahovaných tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. srpna 2013
Datum posledního prodloužení registrace: 16. května 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cholib 145 mg/40 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje fenofibratum 145 mg a simvastatinum 40 mg.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 194,7 mg laktózy (jako monohydrát), 145 mg sacharózy a 0,8 mg lecithinu (získaného ze sójových bobů (E322)).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Oválné, bikonvexní, cihlově červené potahované tablety se zkosenými okraji a nápisem 145/40 na jedné straně. Velikost tablety je přibližně 19,3 x 9,3 mm a váha tablety je přibližně 840 mg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Cholib je indikován jako přídatná léčba k dietě a cvičení u dospělých pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem a smíšenou dyslipidemií, aby se snížila hladina triglyceridů a zvýšila hladina HDL-cholesterolu v případech, kdy je hladina LDL-cholesterolu adekvátně kontrolována monoterapií simvastatinem, v rámci které je podávána příslušná dávka simvastatinu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Sekundární příčiny hyperlipidemie, jako je např. nekontrolovaný diabetes mellitus 2. typu, hypotyreóza, nefrotický syndrom, dysproteinemie, obstrukční onemocnění jater, farmakologická léčba (např. perorální estrogeny) a alkoholismus, je třeba před zvážením terapie přípravkem Cholib adekvátně léčit. Je také nutné, aby pacienti dodržovali standardní dietu snižující hladiny cholesterolu a triglyceridů, se kterou se má během léčby pokračovat.

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta za den. Je třeba vyvarovat se konzumace grepové šťávy (viz bod 4.5).

Odpověď na léčbu je třeba monitorovat stanovením hodnot lipidů v séru (celkový cholesterol (TC), LDL-cholesterol, triglyceridy (TG)).

Starší pacienti (≥ 65 let)

Dávku není třeba upravovat. Doporučuje se obvyklá dávka. Výjimkou jsou pacienti se sníženou renální funkcí s odhadovanou glomerulární filtrací < 60 ml/min/1,73 m², u kterých je přípravek Cholib kontraindikován (viz bod 4.3).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Přípravek Cholib je kontraindikován u pacientů se středně těžkou až těžkou renální insuficiencí, jejichž odhadovaná rychlost glomerulární filtrace je < 60 ml/min/1,73 m² (viz bod 4.3).

Přípravek Cholib je třeba používat s opatrností u pacientů s mírnou renální insuficiencí, jejichž odhadovaná rychlost glomerulární filtrace je 60 až 89 ml/min/1,73 m² (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

Působení přípravku Cholib u pacientů s poruchou funkce jater nebylo zkoumáno, a proto je tento přípravek v této populaci kontraindikován (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Přípravek Cholib je u dětí a dospívajících do 18 let věku kontraindikován (viz bod 4.3).

Konkomitanti užívaní s jinými léčivými přípravky

U pacientů užívajících přípravky obsahující elbasvir nebo grazoprevir současně s přípravkem Cholib nesmí dávka simvastatinu překročit 20 mg/den. (Viz body 4.4 a 4.5.)

Způsob podání

Tabletu je třeba spolknout vcelku a zapít sklenicí vody. Tablety se nesmí drtit ani žvýkat. Lze je užívat s jídlem i bez jídla (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, arašidy, sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (viz také bod 4.4),
- známá fotoalergická nebo fototoxická reakce při léčbě fibráty nebo ketoprofenem,
- aktivní onemocnění jater nebo nevysvětlitelné přetrvávající zvýšení sérových transamináz,
- známé onemocnění žlučníku,
- chronická nebo akutní pankreatitida s výjimkou případů akutní pankreatitidy způsobené těžkou hypertriglyceridemií,
- středně těžká až těžká renální insuficience (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace < 60 ml/min/1,73 m²),
- konkomitanti podávání silných inhibitorů CYP3A4 (přípravků zvyšujících AUC přibližně 5krát nebo vícrát) (např. itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, inhibitory HIV proteázy (např. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycin, klarithromycin, telithromycin, nefazodon a léčivé přípravky obsahující kobicistat) (viz body 4.4 a 4.5),
- konkomitanti podávání gemfibrozilu, cyklosporinu nebo danazolu (viz body 4.4 a 4.5),
- konkomitanti podávání glekapreviru, pibrentasviru, elbasviru nebo grazopreviru (viz bod 4.5),
- pediatrická populace (mladší 18 let),
- těhotenství a kojení (viz bod 4.6),
- myopatie a/nebo rabdomyolýza při léčbě statiny a/nebo fibráty v osobní anamnéze nebo potvrzené zvýšení kreatinfosfokinázy na více než pětinašobek horního limitu normy (ULN) při předchozí léčbě statinem (viz bod 4.4),
- konkomitanti podávání amiodaronu, verapamilu, amlodipinu nebo diltiazemu (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Svaly

Při podávání látek snižujících hladinu lipidů (např. fibráty a statiny) byla hlášena toxicita kosterních svalů, včetně vzácných případů rabdomyolýzy s renálním selháním i bez něj. Je známo, že riziko myopatie v souvislosti se statiny a fibráty závisí na dávce každé složky a na typu fibrátu.

Snížení funkce transportních proteinů

Snížení funkce jaterních OATP transportních proteinů může zvyšovat systémovou expozici simvastatinu a zvyšovat riziko myopatie a rabdomyolýzy. Snížení jejich funkce se může vyskytovat jako důsledek inhibice interagujícími přípravky (např. cyklosporin) nebo u pacientů, kteří jsou nosiči genotypu SLCO1B1 c.521T>C.

Pacienti, kteří jsou nosiči alely genu *SLCO1B1* (c.521T>C) kódující méně aktivní OATP1B1 protein, mají zvýšenou systémovou expozici simvastatinu a zvýšené riziko myopatie. Riziko myopatie spojené s užíváním vysokých dávek simvastatinu (80 mg) je obecně, bez genetického testování, asi 1%. Na základě výsledků studie SEARCH mají homozygotní nosiči alely C (nazývaní také CC), kteří jsou léčeni 80 mg simvastatinu, v průběhu jednoho roku léčby 15% riziko vzniku myopatie, zatímco u heterozygotních nosičů alely C (CT) je riziko 1,5%. U nosičů nejčastějšího genotypu (TT), je odpovídající riziko 0,3% (viz bod 5.2).

Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IMNM)

Vzácně byla hlášena imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IMNM), což je autoimunitní myopatie spojená s používáním statinů. IMNM charakterizuje: proximální svalová slabost a zvýšení sérové kreatinkinázy, které přetrvává navzdory přerušení léčby statiny; pozitivní protilátky anti-HMG-CoA reduktázy; biopsie svalu prokazující nekrotizující myopatii; a zlepšení po podání imunosupresiv. Mohou být nutné další neuromuskulární a sérologické testy. Může být vyžadována léčba imunosupresivy. Před zahájením další léčby statiny pečlivě zvažte rizika IMNM. Pokud je zahájena léčba dalšími statiny, sledujte projevy a příznaky IMNM.

Opatření ke snížení rizika myopatie způsobené vzájemným působením léčivých přípravků

Riziko toxicity pro svaly se může zvyšovat, pokud se přípravek Cholib podává s dalším fibrátem, statinem, niacinem, kyselinou fusidovou nebo jinými specifickými konkomitantně podávanými látkami (specifické interakce viz bod 4.5). Lékaři zvažující kombinovanou léčbu přípravkem Cholib a dávkami niacinu (kyselina nikotinová) upravujícími hladinu lipidů (≥ 1 g/den) nebo léčivými přípravky obsahujícími niacin mají důkladně zvážit možné přínosy a rizika a musí u pacientů pozorně sledovat jakékoli známky a příznaky bolesti svalů, citlivosti nebo slabosti, a to především během počátečních měsíců léčby a také pokaždé, když se zvyšuje dávka kteréhokoli léčivého přípravku.

Riziko myopatie a rabdomyolýzy se významně zvyšuje při konkomitantním užívání simvastatinu se silnými inhibitory (CYP) 3A4 (viz bod 4.3 a 4.5).

Simvastatin je substrátem efluxního transportéru BCRP (Breast Cancer Resistant Protein). Konkomitantní podávání přípravků, které jsou inhibitory proteinu BCRP (např. elbasvir a grazoprevir), může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím simvastatinu a zvýšenému riziku myopatie. Proto je v závislosti na předepsané dávce vhodné zvážit úpravu dávky simvastatinu. Souběžné podávání elbasviru a grazopreviru se simvastatinem není prostudováno, dávka simvastatinu však nesmí překročit 20 mg denně u pacientů dostávajících souběžnou léčbu přípravky obsahujícími elbasvir nebo grazoprevir (viz bod 4.5).

Riziko myopatie se zvyšuje při vysokých hladinách aktivity inhibitorů HMG Co-A reduktázy v plazmě (tj. při zvýšených hladinách simvastatinu a kyseliny simvastatinové v plazmě), které mohou být do jisté míry důsledkem působení léků ovlivňujících metabolismus simvastatinu a/nebo dráhy přenašečů (viz bod 4.5).

Cholib se nesmí podávat společně s kyselinou fusidovou. U pacientů užívajících statin v kombinaci s kyselinou fusidovou byla hlášena rabdomyolýza (včetně několika úmrtí) (viz bod 4.5). U pacientů, u nichž je systémové použití kyseliny fusidové považováno za nezbytné, je třeba léčbu statinem po dobu trvání léčby kyselinou fusidovou přerušit. Pacienta je třeba poučit, aby v případě, že začne pociťovat jakékoli příznaky slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů, okamžitě vyhledal lékařskou pomoc.

Léčbu statinem lze znovu zahájit sedm dní po poslední dávce kyseliny fusidové. Ve výjimečných případech, kdy je nutné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové (např. při léčbě závažných infekcí), je možné zvážit současné podávání přípravku Cholib a kyseliny fusidové, ovšem pouze v odůvodněných případech a pod přísným lékařským dohledem.

Měření kreatinikínázy

Kreatinikínáza se nemá měřit po namáhavém cvičení ani v přítomnosti jiné možné příčiny zvýšení její hladiny, protože interpretace této hodnoty je v takovém případě obtížná. Pokud jsou hladiny kreatinikínázy významně zvýšené nad základní hodnotu ($> 5 \times \text{ULN}$), je vhodné je během 5 až 7 dnů změřit znovu, a ověřit tak získané výsledky.

Před zahájením léčby

Všichni pacienti začínající s léčbou nebo pacienti, jimž je zvyšována dávka simvastatinu, mají být seznámeni s rizikem myopatie a vyzváni, aby okamžitě hlásili jakoukoli nevysvětlitelnou bolest, citlivost nebo slabost svalů.

Opatrnosti je třeba dbát zejména u pacientů s predisponujícími faktory rabdomyolýzy. Aby mohla být stanovena referenční hodnota základní hladiny, je třeba před zahájením léčby změřit hladinu kreatinikínázy v následujících případech:

- starší osoby ve věku ≥ 65 let,
- osoby ženského pohlaví,
- porucha funkce ledvin,
- nekontrolovanou hypotyreózou,
- hypoalbuminemie,
- dědičné svalové poruchy v osobní nebo rodinné anamnéze,
- svalová toxicita při léčbě statinem nebo fibrátem v anamnéze,
- abúzus alkoholu.

V těchto případech je třeba zvážit riziko léčby z hlediska možného přínosu a doporučuje se pacienty klinicky sledovat.

Aby bylo možné stanovit referenční hodnotu základní hladiny, je třeba změřit hladinu kreatinfosfokinázy a je doporučeno provádět klinické sledování.

Pokud u pacienta při dřívější léčbě fibrátem nebo statinem došlo ke svalové poruše, léčba jiným lékem této třídy má být předepisována pouze s velkou obezřetností. Pokud jsou hladiny kreatinikínázy významně zvýšené nad základní hodnotu ($> 5 \times \text{ULN}$), léčba nemá být zahájena.

Pokud z jakéhokoli jiného důvodu existuje podezření na myopatii, léčba má být přerušena.

Terapie přípravkem Cholib má být dočasně pozastavena několik dní před plánovaným velkým nebo chirurgickým výkonem a také v případě, že nastane jakýkoli závažný zdravotní nebo operační stav.

Jaterní poruchy

U některých pacientů léčených simvastatinem nebo fenofibrátem bylo hlášeno zvýšení hladin transamináz. Ve většině případů byla tato zvýšení přechodná, nezávažná a asymptomatická, bez nutnosti přerušení léčby.

Hladiny transamináz je třeba monitorovat před zahájením léčby, každé 3 měsíce během prvních 12 měsíců léčby a dále v pravidelných intervalech. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům, u nichž dojde ke zvýšení hladin transamináz. Terapii je vhodné přerušit, pokud se hladiny aspartátaminotransferázy (AST) (rovněž známé jako sérová glutamát-oxalacetát transamináza – SGOT) a alaninaminotransferázy (ALT) (rovněž známé jako sérová glutamát-pyruvát transamináza – SGPT) zvýší více než 3krát nad horní limit normálního rozmezí.

Když se objeví příznaky naznačující hepatitidu (např. ikterus, pruritus) a diagnóza je potvrzena laboratorním testem, je třeba léčbu přípravkem Cholib přerušit.

Přípravek Cholib je třeba používat s opatrností u pacientů, kteří konzumují značné množství alkoholu.

Pankreatitida

U pacientů užívajících fenofibrát byla hlášena pankreatitida (viz body 4.3 a 4.8). Její výskyt může znamenat selhání účinnosti u pacientů s těžkou hypertriglyceridemií, indukovaným zvýšením pankreatických enzymů nebo sekundárním fenoménem způsobeným kamenem ve žlučových cestách nebo vytvořením písku (sedimentu) s obstrukcí společného žlučovodu.

Renální funkce

Přípravek Cholib je kontraindikován v případech středně těžké až těžké po ruchy funkce ledvin (viz bod 4.3).

Přípravek Cholib je třeba používat s opatrností u pacientů s mírnou renální insuficiencí, jejichž odhadovaná rychlost glomerulární filtrace je 60 až 89 ml/min/1,73 m² (viz bod 4.2).

U pacientů na monoterapii fenofibrátem nebo souběžně užívajících statiny byly hlášeny reverzibilní elevace sérového kreatininu. Elevace sérového kreatininu byly v čase obecně stabilní bez známek pokračujícího zvyšování sérového kreatininu při dlouhodobé léčbě a po přerušení léčby měly sklon k návratu na základní hladinu.

Během klinických studií mělo 10 % pacientů zvýšený kreatinin nad základní hladinu více než 30 μmol/l při souběžném podávání fenofibrátu a simvastatinu oproti 4,4 % pacientům při monoterapii statinem. U 0,3 % pacientů užívajících souběžnou léčbu bylo zjištěno klinicky významné zvýšení kreatininu na hodnoty > 200 μmol/l.

Léčba má být přerušena v případě, že hladina kreatininu překročí horní limit normy o více než 50 %. Kreatinin se doporučuje měřit během prvních 3 měsíců od zahájení léčby a poté v pravidelných intervalech.

Intersticiální plicní onemocnění

U některých statinů a při léčbě fenofibrátem byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění, a to zejména při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.8). Mezi známky přítomnosti tohoto onemocnění patří dyspnoe, neproduktivní kašel a celkové zhoršení zdravotního stavu (únava, úbytek hmotnosti a horečka). Pokud existuje podezření, že se u pacienta rozvinulo intersticiální plicní onemocnění, léčba přípravkem Cholib má být přerušena.

Diabetes mellitus

Některé nálezy naznačují, že statiny jako třída zvyšují glykemii a u některých pacientů s vysokým rizikem budoucího diabetu mohou vytvářet takový stupeň hyperglykemie že je vhodná formální antidiabetická péče. Toto riziko je nicméně převáženo skutečností, že při léčbě statiny dochází ke snížení vaskulárního rizika, a proto by nemělo být důvodem k ukončení léčby statiny. Riziková pacientí (glykemie nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšené triglyceridy, hypertenze) mají být monitorováni klinicky i biochemicky v souladu s národními postupy.

Venotromboembolické příhody

Ve studii FIELD bylo hlášeno statisticky významné zvýšení incidence plicní embolie (0,7 % ve skupině s placebem versus 1,1 % ve skupině s fenofibrátem; p = 0,022) a statisticky nevýznamné zvýšení incidence hluboké žilní trombózy (placebo 1,0 % 48/4900 pacientů) oproti fenofibrátu 1,4 % (67/4895); p = 0,074. Zvýšené riziko žilních trombóz může souviset se zvýšenou hladinou homocysteinu, rizikovým faktorem trombózy a dalšími nezjištěnými faktory. Klinický význam těchto skutečností není jasný, a proto je třeba u pacientů s plicní embolií v anamnéze dbát zvláštní opatrnosti.

Myasthenia gravis

V několika případech bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenie (viz bod 4.8). Přípravek Cholib musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

Pomocné látky

Jelikož tento léčivý přípravek obsahuje laktózu, pacienti s vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózyagalaktózy nemají tento přípravek užívat.

Jelikož tento léčivý přípravek obsahuje sacharózu, pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, což znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S přípravkem Cholib nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Interakce u monoterapie

Inhibitory CYP 3A4

Simvastatin je substrátem cytochromu P450 3A4.

K možným interakcím s inhibitory HMG Co-A reduktázy může přispívat několik mechanismů. Léky nebo rostlinné přípravky inhibující některé enzymy (např. CYP3A4) a/nebo dráhy přenašečů (např. OATP1B) mohou vést ke zvýšení koncentrace simvastatinu a kyseliny simvastatinové v plazmě a ke zvýšení rizika myopatie/rabdomyolýzy.

Účinné inhibitory cytochromu P450 3A4 zvyšují riziko myopatie a rabdomyolýzy, neboť během léčby simvastatinem zvyšují koncentraci inhibiční aktivity HMG-CoA reduktázy v plazmě. Mezi takové inhibitory patří itraconazol, ketokonazol, posakonazol, erythromycin, klarithromycin, telithromycin, inhibitory HIV proteázy (např. nelfinavir), kobicistat a nefazodon.

Kombinace s itraconazolem, ketokonazolem, posakonazolem, inhibitory HIV proteázy (např. nelfinavir), kobicistatem, erythromycinem, klarithromycinem, telithromycinem a nefazodonem je kontraindikována (viz bod 4.3). Pokud je léčba itraconazolem, ketokonazolem, posakonazolem, erythromycinem, klarithromycinem nebo telithromycinem nevyhnutelná, léčba přípravkem Cholib musí být během léčebné kúry přerušena. Opatrnosti je třeba také při kombinaci přípravku Cholib s určitými dalšími méně účinnými inhibitory CYP 3A4: flukonazolem, verapamilem nebo diltiazemem (viz body 4.3 a 4.4).

Zkontrolujte informace o přípravku pro všechny souběžně používané léky, kde zjistíte více informací o jejich potenciálních interakcích se simvastatinem a/nebo potenciálním působení na enzymy či přenašeče a o případných úpravách dávky a dávkovacího režimu.

Danazol

Při konkomitantním podávání danazolu se simvastatinem existuje zvýšené riziko myopatie a rabdomyolýzy. Dávka simvastatinu by u pacientů užívajících danazol nesmí překročit 10 mg denně. Proto je souběžné podávání přípravku Cholib s danazolem kontraindikováno (viz bod 4.3).

Cyklosporin

Při konkomitantním podávání cyklosporinu se simvastatinem existuje zvýšené riziko myopatie/rabdomyolýzy. Ačkoli nebyl mechanismus této interakce zcela objasněn, bylo prokázáno, že cyklosporin zvyšuje plazmatickou expozici (AUC) kyselině simvastatinové, pravděpodobně částečně kvůli inhibici CYP 3A4 a transportéru OATP-1B1. Protože dávka simvastatinu by nesmí u pacientů užívajících cyklosporin překročit 10 mg denně, souběžné užívání přípravku Cholib s cyklosporinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Amiodaron, amlodipin, diltiazem a verapamil

Při konkomitantním užívání amiodaronu, amlodipinu, diltiazemu nebo verapamilu se simvastatinem v dávce 40 mg za den existuje zvýšené riziko myopatie a rbdomyolýzy.

V klinických studiích byla myopatie hlášena u 6 % pacientů užívajících simvastatin 80 mg a amiodaron oproti 0,4 % u pacientů pouze na 80 mg simvastatinu.

Konkomitantní podávání amlodipinu a simvastatinu způsobovalo 1,6násobné zvýšení expozice kyselině simvastatinové.

Konkomitantní podávání diltiazemu a simvastatinu způsobovalo 2,7násobné zvýšení expozice kyselině simvastatinové, pravděpodobně kvůli inhibici CYP 3A4.

Konkomitantní podávání verapamilu a simvastatinu způsobovalo 2,3násobné zvýšení expozice kyselině simvastatinové v plazmě, pravděpodobně zčásti kvůli inhibici CYP 3A4.

Proto by u pacientů užívajících amiodaron, amlodipin, diltiazem nebo verapamil nesmí dávka přípravku Cholib překročit 145 mg/20 mg za den.

Inhibitory proteinu BCRP (Breast Cancer Resistant Protein)

Konkomitantní podávání léčivých přípravků, které jsou inhibitory proteinu BCRP, včetně přípravků obsahujících elbasvir nebo grazoprevir, může vést k vyšším plazmatickým koncentracím simvastatinu a zvýšenému riziku myopatie (viz body 4.2 a 4.4).

Ostatní statiny a fibráty

Gemfibrozil zvyšuje AUC kyseliny simvastatinové 1,9násobně, pravděpodobně kvůli inhibici cesty glukuronidace. Riziko myopatie a rbdomyolýzy je významně zvýšené při konkomitantním užívání gemfibrozilu se simvastatinem. Riziko rbdomyolýzy je rovněž zvýšené u pacientů konkomitantně užívajících další fibráty nebo statiny. Proto je souběžné podávání přípravku Cholib s gemfibrozilem, dalšími fibráty nebo statiny kontraindikováno (viz bod 4.3).

Niacin (kyselina nikotinová)

S konkomitantním podáváním statinů a niacinu (kyseliny nikotinové) v dávkách upravujících hladinu lipidů (≥ 1 g/den) byly spojeny případy myopatie/rbdomyolýzy (niacin a statiny mohou při samostatném podávání způsobovat myopatii).

Lékaři zvažující kombinovanou léčbu přípravkem Cholib a dávkami niacinu (kyselina nikotinová) upravujícími hladinu lipidů (≥ 1 g/den) nebo léčivými přípravky obsahujícími niacin mají důkladně zvážit možné přínosy a rizika a musí u pacientů pozorně sledovat jakékoli známky a příznaky bolesti, citlivosti nebo slabosti svalů, a to především během počátečních měsíců léčby a také pokaždé, když se zvyšuje dávka kteréhokoli léčivého přípravku.

Kyselina fusidová

Při konkomitantním systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny se může zvýšit riziko myopatie, včetně rbdomyolýzy. Současné podávání této kombinace může způsobit zvýšené plazmatické koncentrace obou látek. Mechanismus této interakce (ať už farmakodynamický, farmakokinetický, nebo obojí) je zatím neznámý. U pacientů, kteří dostávali tuto kombinaci, byla hlášena rbdomyolýza (včetně několika úmrtí).

Pokud je léčba kyselinou fusidovou nezbytná, je nutné po dobu trvání léčby kyselinou fusidovou léčbu přípravkem Cholib přerušit (viz též bod 4.4).

Grepová šťáva

Grepová šťáva inhibuje CYP 3A4. Konkomitantní příjem velkého množství (přes 1 litr denně) grepové šťávy a simvastatinu způsobovalo 7násobné zvýšení plazmatické expozice kyselině simvastatinové. Příjem 240 ml grepové šťávy ráno a simvastatinu večer rovněž způsoboval 1,9násobné zvýšení

plazmatické expozice kyselině simvastatinové. Během léčby přípravkem Cholib je proto třeba se konzumaci grepové šťávy vyhýbat.

Kolchicin

Při konkomitantním podávání kolchicinu se simvastatinem byly u pacientů s renální insuficiencí hlášeny případy myopatie a rabdomyolýzy. Proto se doporučuje pacienty, kteří užívají kombinaci kolchicinu a přípravku Cholib, pečlivě klinicky monitorovat.

Antagonisté vitamínu K

Fenofibrát a simvastatin posilují účinky antagonistů vitamínu K a mohou zvýšit riziko krvácení. Na začátku léčby se doporučuje snížit dávky perorálních antikoagulancií přibližně o jednu třetinu a poté je dle potřeby postupně upravovat za průběžného monitorování INR (mezinárodně normalizovaný poměr). Hodnota INR má být stanovena před zahájením užívání přípravku Cholib. Poté je třeba ji dostatečně často kontrolovat i během časné fáze léčby, aby nedocházelo k žádným významným odchylkám INR. Jakmile je zjištěna stabilní hodnota INR, lze tuto hodnotu monitorovat v intervalech obvykle doporučených u pacientů užívajících tuto perorální antikoagulancia. Pokud se dávka přípravku Cholib změni nebo se jeho podávání přeruší, má se opakovat stejný postup. Léčba přípravkem Cholib není spojována s krvácením u pacientů neužívajících antikoagulancia.

Glitazony

Během konkomitantního podávání fenofibrátu a glitazonů byly zaznamenány případy reverzibilního paradoxního snížení HDL-cholesterolu. Proto se doporučuje sledovat HDL-cholesterol, je-li přípravek Cholib souběžně podáván s glitazonem a ukončit jednu či druhou léčbu, pokud je hladina HDL-cholesterolu příliš nízká.

Rifampicin

Protože rifampicin je silný induktor CYP 3A4, který interferuje s metabolismem simvastatinu, může u pacientů podstupujících dlouhodobou léčbu rifampicinem (např. při léčbě tuberkulózy) dojít ke ztrátě účinnosti simvastatinu. U zdravých dobrovolníků byla plazmatická expozice kyselině simvastatinové při konkomitantním podávání rifampicinu snížena o 93 %.

Účinky na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Fenofibrát a simvastatin nejsou inhibitory ani induktory CYP 3A4. Proto se neočekává, že by přípravek Cholib ovlivňoval plazmatické koncentrace látek metabolizovaných prostřednictvím CYP 3A4.

Fenofibrát a simvastatin nejsou inhibitory CYP 2D6, CYP 2E1 ani CYP 1A2. Fenofibrát je mírný až středně silný inhibitor CYP 2C9 a slabý inhibitor CYP 2C19 a CYP 2A6.

Pacienti souběžně užívající přípravek Cholib a léčiva metabolizovaná cytochromy CYP 2C19, CYP 2A6 a především CYP 2C9 s úzkým terapeutickým indexem mají být důsledně sledováni; dle potřeby se doporučuje dávky těchto léčiv upravit.

Interakce mezi simvastatinem a fenofibrátem

Účinky opakovaného podávání fenofibrátu na farmakokinetiku jedné nebo více dávek simvastatinu byly zkoumány ve dvou malých studiích (n = 12), následovaných větší studií (n = 85) u zdravých dobrovolníků.

V první studii se snížila hodnota AUC kyseliny simvastatinové (SVA) – hlavního aktivního metabolitu simvastatinu – o 42 % (90% CI 24 %-56 %) při společném podání jedné dávky 40 mg simvastatinu s opakovaným podáváním 160 mg fenofibrátu. V druhé studii [Bergman et al, 2004] vedlo opakované společné podávání 80 mg simvastatinu a 160 mg fenofibrátu ke snížení AUC SVA o 36 % (90% CI 30 %-42 %). Ve větší studii bylo po opakovaném společném podávání 40 mg simvastatinu a 145 mg fenofibrátu večer pozorováno snížení AUC SVA o 21 % (90% CI 14 %-27 %). Nešlo o významný rozdíl oproti 29% (90% CI 22 %-35 %) snížení AUC SVA pozorovanému při společném podávání v odstupu 12 hodin: 40 mg simvastatinu večer a 145 mg fenofibrátu ráno.

Nebylo zjišťováno, zda má fenofibrát účinek na další aktivní metabolity simvastatinu.

Přesný mechanismus interakce není znám. V dostupných klinických údajích nebyl účinek na snížení LDL-cholesterolu (LDL-C) považován za významně odlišný od monoterapie simvastatinem, kdy je kontrolován LDL-cholesterol v době zahájení léčby.

Opakované podávání 40 nebo 80 mg simvastatinu, nejvyšší registrované dávky, neovlivnilo plazmatické hladiny kyseliny fenofibrové v rovnovážném stavu.

Preskripční doporučení pro interagující látky jsou shrnuta v níže uvedené tabulce (viz také body 4.2 a 4.3).

Interagující látky	Preskripční doporučení
Účinné inhibitory CYP 3A4: Itrakonazol Ketokonazol Flukonazol Posakonazol Erythromycin Klarithromycin Telithromycin Inhibitory HIV proteázy (např. nelfinavir) Nefazodon Kobicistat	U přípravku Cholib kontraindikovány.
Danazol Cyklosporin	U přípravku Cholib kontraindikovány.
Gemfibrozil, ostatní statiny a fibráty	U přípravku Cholib kontraindikovány.
Amiodaron Verapamil Diltiazem Amlodipin	U přípravku Cholib 145 mg/40 mg kontraindikovány.
Elbasvir Grazoprevir	U přípravku Cholib 145 mg/40 mg kontraindikovány.
Glekaprevir Pibrentasvir	U přípravku Cholib kontraindikovány.
Niacin (kyselina nikotinová) ≥ 1 g/den	Nepodávejte s přípravkem Cholib, pokud klinický přínos nepřevažuje riziko. Sledujte pacienty pro jakékoli známky či příznaky bolesti, citlivosti nebo slabosti svalů.
Kyselina fusidová	Pacienty je třeba důkladně sledovat. Lze zvážit dočasné přerušování léčby přípravkem Cholib.
Grepová šťáva	Při užívání přípravku Cholib ji nepijte.
Antagonisté vitamínu K	Nastavte dávku těchto perorálních antikoagulancií na základě výsledků sledování INR.
Glitazony	Sledujte HDL-cholesterol, a pokud je příliš nízký, jednu nebo druhou léčbu ukončete (glitazon nebo Cholib).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Cholib

Stejně jako simvastatin (viz dále) je během těhotenství kontraindikován i přípravek Cholib (viz bod 4.3).

Fenofibrát

Dostatečné údaje o podávání fenofibrátu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly embryotoxické účinky při dávkách v rozmezí toxickém pro matku (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Proto má být fenofibrát v těhotenství užíván pouze po pečlivém zvážení poměru jeho přínosu a rizika.

Simvastatin

Simvastatin je v těhotenství kontraindikován. Bezpečnost jeho použití u těhotných žen nebyla stanovena. Léčba matky simvastatinem může u plodu snižovat hladiny mevalonátu, což je prekurzor biosyntézy cholesterolu. Z tohoto důvodu se nesmí simvastatin používat u žen, které se snaží otěhotnět, které jsou těhotné nebo které si myslí, že mohou být těhotné. Léčba simvastatinem musí být přerušena po celou dobu těhotenství nebo dokud se nepotvrdí, že žena není těhotná.

Kojení

Není známo, zda se fenofibrát, simvastatin a/nebo jejich metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Proto je podávání přípravku Cholib během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

U zvířat byly pozorovány reverzibilní účinky na fertilitu (viz bod 5.3).
Nejsou k dispozici klinické údaje o fertilitě při užívání přípravku Cholib.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Fenofibrát nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Po uvedení na trh byla u simvastatinu vzácně hlášena závrať. Tento nežádoucí účinek je třeba při řízení dopravních prostředků či obsluhování strojů během léčby přípravkem Cholib brát v úvahu.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (NÚ) během léčby přípravkem Cholib jsou zvýšený kreatinin v krvi, infekce horních dýchacích cest, zvýšený počet trombocytů, gastroenteritida a zvýšená alaninaminotransferáza.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Během čtyř dvojitě zaslepených klinických studií trvajících 24 týdnů dostávalo 1 237 pacientů léčbu souběžným podáváním fenofibrátu a simvastatinu. Ve společné analýze těchto čtyř studií byla četnost přerušení kvůli závažným nežádoucím účinkům léčby 5,0 % (51 subjektů ze 1 012) po 12 týdnech léčby fenofibrátem a simvastatinem v dávce 145 mg/20 mg za den a 1,8 % (4 subjekty z 225) po 12 týdnech léčby fenofibrátem a simvastatinem v dávce 145 mg/40 mg za den.

Nežádoucí účinky hlášené v průběhu léčby u pacientů užívajících souběžně fenofibrát a simvastatin jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a četnosti.

Nežádoucí účinky přípravku Cholib odpovídají tomu, co je známo o jeho dvou léčivých látkách: fenofibrátu a simvastatinu.

Četnosti nežádoucích účinků jsou tříděny následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky pozorované při souběžném podávání fenofibrátu a simvastatinu (Cholib)

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky	Četnost
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích, gastroenteritida	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Počet trombocytů zvýšený	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Alaninaminotransferáza zvýšená	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Dermatitida a ekzém	Méně časté
Vyšetření	Kreatinin v krvi zvýšený (viz body 4.3 a 4.4)	Velmi časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Kreatinin v krvi zvýšený: 10 % pacientů mělo zvýšený kreatinin nad základní hladinu více než 30 µmol/l při souběžném podávání fenofibrátu a simvastatinu oproti 4,4 % pacientů při monoterapii statinem. 0,3 % pacientů užívajících souběžnou léčbu mělo klinicky významné zvýšení kreatininu na hodnoty > 200 µmol/l.

Další informace o jednotlivých léčivých látkách fixní kombinace dávky

Níže jsou uvedeny další nežádoucí účinky související s použitím léčivých přípravků obsahujících simvastatin nebo fenofibrát pozorované v klinických studiích a po uvedení na trh, které mohou u přípravku Cholib případně nastat. Kategorie četnosti jsou založeny na informacích dostupných v souhrnech údajů o přípravku pro přípravky obsahující simvastatin a fenofibrát dostupným v EU.

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky (fenofibrát)	Nežádoucí účinky (simvastatin)	Četnost
Poruchy krve a lymfatického systému	Hemoglobin snížený Počet leukocytů snížený		Vzácné
		Anemie	Vzácné
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita		Vzácné
		Anafylaxe	Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy		Diabetes mellitus****	Není známo
Psychiatrické poruchy		Insomnie	Velmi vzácné
		Porucha spánku, včetně nočních můr, deprese	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy		Méně časté
		Parestezie, závrať, periferní neuropatie	Vzácné
		Poruchy paměti/ztráta paměti Myasthenia gravis	Vzácné Není známo
Poruchy oka		Rozmazané vidění, postižení zraku	Vzácné
		Oční forma myastenie	Není známo
Cévní poruchy	Tromboembolismus (plicní embolie, hluboká žilní trombóza)*		Méně časté

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky (fenofibrát)	Nežádoucí účinky (simvastatin)	Četnost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Intersticiální plicní onemocnění	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Gastrointestinální příznaky (bolest břicha, nauzea, zvracení, průjem, flatulence)		Časté
	Pankreatitida*		Méně časté
		Zácpa, dyspepsie	Vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	Transaminázy zvýšené		Časté
	Cholelitiáza		Méně časté
	Komplikace cholelitiázy (např. cholecystitida, cholangitida, biliární kolika atd.)		Není známo
		Gamaglutamyltransferáza zvýšená	Vzácné
		Hepatitida/ikterus Selhání jater	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Závažné kožní reakce (např. erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza atd.)		Není známo
	Kožní přecitlivělost (např. vyrážka, pruritus, kopřivka)		Méně časté
	Alopecie		Vzácné
	Fotosenzitivní reakce		Vzácné
		Hypersenzitivní syndrom***	Vzácné
		Lichenoidní lékový výsev	Velmi vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové poruchy (např. myalgie, myozitida, svalové spazmy a slabost)		Méně časté
	Rabdomyolýza s renálním selháním nebo bez něj (viz bod 4.4)		Vzácné
		Myopatie** Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (viz bod 4.4) Tendinopatie	Vzácné Není známo
		Ruptura svalu	Velmi vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Sexuální dysfunkce		Méně časté
		Erekttilní dysfunkce	Není známo
		Gynekomastie	Velmi vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Astenie	Vzácné

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky (fenofibrát)	Nežádoucí účinky (simvastatin)	Četnost
Vyšetření	Hladina homocysteinu v krvi zvýšená (viz bod 4.4)*****		Velmi časté
	Močovina v krvi zvýšená		Vzácné
		Alkalická fosfatáza v krvi zvýšená	Vzácné
		Hladina kreatinfosfokinázy v krvi zvýšená	Vzácné
		Glykovaný hemoglobin zvýšený	Není známo
		Glykemie zvýšená	Není známo

Popis vybraných nežádoucích účinků

Pankreatitida

*V randomizované placebem kontrolované studii FIELD provedené u 9795 pacientů s diabetes mellitus 2. typu bylo pozorováno statisticky významné zvýšení případů pankreatitidy u pacientů užívajících fenofibrát oproti pacientům užívajícím placebo (0,8 % versus 0,5 %; p=0,031).

Tromboembolie

*Ve studii FIELD bylo hlášeno statisticky významné zvýšení incidence plicní embolie (0,7 % [32/4900 pacientů] ve skupině s placebem oproti 1,1 % [53/4895 pacientů] ve skupině s fenofibrátem; p=0,022) a statisticky nevýznamné zvýšení výskytu hluboké žilní trombózy (placebo: 1,0 % [48/4900 pacientů] versus fenofibrát 1,4 % [67/4895 pacientů]; p=0,074).

Myopatie

**V klinických studiích se myopatie vyskytovala často u pacientů léčených simvastatinem v dávce 80 mg/den ve srovnání s pacienty léčenými dávkou 20 mg/den (1,0 % vs. 0,02 %).

Hypersenzitivní syndrom

***Zřejmý hypersenzitivní syndrom byl hlášen vzácně, což zahrnovalo následující stavy: angioedém, syndrom podobný lupusu, polymyalgia rheumatica, dermatomyozitida, vaskulitida, trombocytopenie, eozinofilie, zvýšená sedimentace červených krvinek (FW), artritida a artralgie, kopřivka, fotosenzitivita, horečka, zrudnutí, dyspnoe a malátnost.

Diabetes mellitus

****Diabetes mellitus: Rizikovní pacienti (glykemie nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšené triglyceridy, hypertenze) mají být monitorováni klinicky i biochemicky v souladu s národními postupy.

Zvýšená hladina homocysteinu v krvi

*****Ve studii FIELD bylo průměrné zvýšení hladiny homocysteinu v krvi u pacientů léčených fenofibrátem 6,5 μmol/l a bylo reverzibilní po přerušení této léčby.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Cholib

Není známo žádné specifické antidotum. Pokud je podezření na předávkování, je dle potřeby nutné zavést symptomatickou léčbu a vhodná podpurná opatření.

Fenofibrát

Byly zaznamenány pouze marginální případy předávkování fenofibrátem. Ve většině případů nebyly hlášeny žádné příznaky předávkování. Fenofibrát nelze eliminovat hemodialýzou.

Simvastatin

Bylo hlášeno několik případů předávkování simvastatinem; maximální užitá dávka byla 3,6 g. Všichni pacienti se zotavili bez následků. V případě předávkování neexistuje žádná specifická léčba. V takovém případě je nutné zavést symptomatická a podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky upravující hladinu lipidů, inhibitory HMG–CoA-reduktázy v kombinaci s jinými látkami upravujícími hladinu lipidů, ATC kód: C10BA04

Mechanismus účinku

Fenofibrát

Fenofibrát je derivát kyseliny fibrové, jehož účinky upravující hladinu lipidů pozorované u lidí jsou zprostředkovány aktivací receptoru proliferace peroxizomů typu alfa (PPAR α – Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alpha).

Prostřednictvím aktivace receptorů PPAR α aktivuje fenofibrát tvorbu lipoproteinové lipázy a snižuje tvorbu apoproteinu CIII. Aktivace receptorů PPAR α rovněž indukuje zvýšení syntézy apoproteinů AI a AII.

Simvastatin

Simvastatin, což je neaktivní lakton, se hydrolyzuje v játrech na odpovídající formu aktivní beta-hydroxykyseliny, která je účinná v inhibici HMG-CoA-reduktázy (3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA-reduktázy). Tento enzym katalyzuje konverzi HMG-CoA na mevalonát, časný a rychlost omezující mezistupeň v biosyntéze cholesterolu.

Cholib:

Přípravek Cholib obsahuje fenofibrát a simvastatin, které mají odlišné mechanismy účinku, jak je popsáno výše.

Farmakodynamické účinky

Fenofibrát

Studie s fenofibrátem u lipoproteinových frakcí vykazují snížení hladin LDL a VLDL-cholesterolu. Hladiny HDL-cholesterolu jsou často zvýšené. LDL a VLDL-triglyceridy jsou sniženy. Celkovým účinkem je snížení poměru lipoproteinů o nízké a velmi nízké hustotě vůči lipoproteinům o vysoké hustotě.

Fenofibrát má rovněž urikosurický účinek vedoucí ke snížení hladiny kyseliny močové o přibližně 25 %.

Simvastatin

U simvastatinu se ukázalo, že snižuje normální i zvýšené koncentrace LDL-cholesterolu. LDL se vytváří z proteinů o velmi nízké hustotě (VLDL) a je katabolizován přednostně LDL receptorem s vysokou afinitou. Mechanismus účinku simvastatinu na snížení LDL může zahrnovat jak snížení koncentrace VLDL-cholesterolu (VLDL-C), tak indukci LDL receptoru vedoucí ke snížené produkci a zvýšenému katabolismu LDL-C. Apolipoprotein B rovněž během léčby simvastatinem výrazně klesá.

Navíc simvastatin středně zvyšuje HDL-cholesterol a redukuje plazmatické TG. Důsledkem těchto změn jsou sníženy poměry TC vůči HDL-cholesterolu a LDL-cholesterolu vůči HDL-cholesterolu.

Cholib

Účinky simvastatinu a fenofibrátu se doplňují.

Klinická účinnost a bezpečnost

Cholib

V klinickém programu byly provedeny čtyři pivotní klinické studie. Celkem do 6týdenního zavádění statinu vstoupilo 7583 subjektů se smíšenou dyslipidemií. Z nich bylo 2474 subjektů randomizováno po dobu 24 týdnů léčby, 1237 subjektů dostávalo fenofibrát souběžně podávaný se simvastatinem a 1230 subjektů bylo na monoterapii statinem. Všechny dávky byly podávány večer.

Typ a dávka použitého statinu:

		0. až 12. týden		12. až 24. týden	
Studie	6týdenní zavádění statinu	Monoterapie statinem	Kombinace fenofibrátu a simvastatinu	Monoterapie statinem	Kombinace fenofibrátu a simvastatinu
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

Studie 0502 hodnotila konstantní dávku kombinace fenofibrát-simvastatin a komparátor statinu v průběhu období dvojitého zaslepení trvajících 24 týdnů. Primárním kritériem účinnosti byla superiorita kombinace 145 mg fenofibrátu a 40 mg simvastatinu oproti 40 mg simvastatinu na snížení TG a LDL-cholesterolu a zvýšení HDL-cholesterolu (HDL-C) za 12 týdnů.

Za 12 týdnů a 24 týdnů studie se kombinace 145 mg fenofibrátu a 40 mg simvastatinu (F145/S40) prokázala superioritu oproti 40 mg simvastatinu (S40) při snižování TG a zvyšování HDL-cholesterolu.

Kombinace F145/S40 prokázala superioritu nad S40 na snížení LDL-cholesterolu pouze po 24 týdnech od nevýznamného dalšího 1,2% snížení LDL-cholesterolu za 12 týdnů až po statisticky významné 7,2% snížení za 24 týdnů.

Procento změny TG, LDL-C a HDL-C od základní hladiny za 12 a 24 týdnů				
Úplná analýza vzorku pacientů				
Lipidový parametr (mmol/l)	Feno 145+Simva 40 (N = 221)	Simva 40 (N = 219)	Srovnání léčby*	Hodnota P
Za 12 týdnů	Průměr % změny (SD)			
TG	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91;-23,13)	<0,001
LDL-C	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539

Procento změny TG, LDL-C a HDL-C od základní hladiny za 12 a 24 týdnů Úplná analýza vzorku pacientů				
Lipidový parametr (mmol/l)	Feno 145+Simva 40 (N = 221)	Simva 40 (N = 219)	Srovnání léčby*	Hodnota P
HDL-C	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
Za 24 týdnů	Průměr % změny (SD)			
TG	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90;-21,80)	<0,001
LDL-C	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20;-2,21)	0,005
HDL-C	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

*Srovnání léčby bylo vypočteno na základě rozdílu mezi průměry LS pro Feno 145 + Simva 40 a Simva 40 se souvisejícím 95% CI

Výsledky týkající se sledovaných biologických parametrů za 24 týdnů jsou uvedeny v tabulce níže. F145/S40 prokázaly statisticky významnou superioritu u všech parametrů s výjimkou zvýšení ApoA1.

ANCOVA (analýza kovariance) procenta změny v TC, non-HDL-C, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI a fibrinogenu ze základní hodnoty za 24 týdnů – úplná analýza vzorku pacientů					
Parametr	Léčebná skupina	N	Průměry (SD)	Srovnání léčby*	Hodnota P
TC (mmol/l)	Feno 145 +	213	-4,95 (18,59)	-6,76 (-10,31;-3,20)	<0,001
	Simva 40 Simva 40	203	1,69 (20,45)		
Non-HDL-C (mmol/l)	Feno 145 +	213	-7,62 (23,94)	-10,33 (-14,94;-5,72)	<0,001
	Simva 40 Simva 40	203	2,52 (26,42)		
ApoAI (g/l)	Feno 145 +	204	5,79 (15,96)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084
	Simva 40 Simva 40	194	4,02 (13,37)		
ApoB (g/l)	Feno 145 +	204	-2,95 (21,88)	-9,26 (-13,70;-4,82)	<0,001
	Simva 40 Simva 40	194	6,04 (26,29)		
ApoB/ApoAI	Feno 145 +	204	-4,93 (41,66)	-8,29 (-15,18;-1,39)	0,019
	Simva 40 Simva 40	194	3,08 (26,85)		
Fibrinogen* (g/l)	Feno 145 +	202	-29 (0,04)	-0,30 (-0,41;-0,19)	<0,001
	Simva 40 Simva 40	192	0,01 (0,05)		

*Srovnání léčby bylo vypočteno na základě rozdílu mezi průměry LS pro Feno 145 + Simva 40 a Simva 40 se souvisejícím 95% CI; LS (metoda nejmenších čtverců); SD (směrodatná odchylka)

Cholib 145/20

Studie 0501 hodnotila 2 různé dávky kombinace fenofibrát-simvastatin ve srovnání se simvastatinem v dávce 40 mg po dobu 24 týdnů při dvojitém zaslepení. Primárním kritériem účinnosti byla superiorita kombinace 145 mg fenofibrátu a 20 mg simvastatinu oproti 40 mg simvastatinu na snížení TG a zvýšení HDL-C a neinferiorita snížení LDL-C za 12 týdnů.

Průměrné procento změny od základní hladiny za 12 týdnů Úplná analýza vzorku pacientů				
Parametr	Feno 145+Simva 20 (N = 493) Průměr (SD)	Simva 40 (N = 505) Průměr (SD)	Srovnání léčby*	Hodnota P
TG (mmol/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0;-22,78)	<0,001
LDL-C (mmol/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0;7,51)	-
HDL-C (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88;7,65)	<0,001
TC (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41;3,38)	0,123
Non-HDL-C (mmol/l)	-9,79 (21,32)	-9,79 (20,14)	-0,11 (-2,61;2,39)	0,931
Apo AI (g/l)	3,97 (13,15)	0,94 (13,03)	2,98 (1,42;4,55)	<0,001
Apo B (g/l)	-6,52 (21,12)	-7,97 (17,98)	1,22 (-1,19;3,63)	0,320
Apo B/Apo AI	-8,49 (24,42)	-7,94 (18,96)	-0,73 (-3,44;1,97)	0,595
Fibrinogen (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40;-0,24)	< 0,001

*Srovnání léčby: rozdíl mezi průměry LS pro Feno 145 + Simva 20 a Simva 40 se souvisejícím 95% intervalem spolehlivosti

Po prvních 12 týdnech léčby se kombinace 145 mg fenofibrátu a 20 mg simvastatinu prokázala superioritu oproti 40 mg simvastatinu při snižování TG a zvyšování HDL-cholesterolu, ale nesplnila kritéria pro neinferioritu na LDL-cholesterol. Kombinace 145 mg fenofibrátu se 20 mg simvastatinem prokázala v porovnání se simvastatinem v dávce 40 mg statisticky významnou superioritu u těchto parametrů: zvýšení apoA1 a snížení fibrinogenu.

Podpůrná studie

V lipidové studii ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – opatření ke kontrole kardiovaskulárního rizika u diabetu) bylo v randomizované, placebem kontrolované studii 5518 pacientů s diabetes mellitus typu 2 léčeno fenofibrátem jako doplňkem k simvastatinu. Léčba fenofibrátem a simvastatinem nevykazovala žádné významné rozdíly v porovnání s monoterapií simvastatinem v kombinovaném primárním výsledku u nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody a smrti z kardiovaskulárních příčin (poměr rizik [HR] 0,92; 95% CI 0,79–1,08, $p = 0,32$; snížení absolutního rizika: 0,74 %). V předem specifikované podskupině dyslipidemických pacientů definovaných jako nejnižší tercil HDL-cholesterolu (≤ 34 mg/dl nebo 0,88 mmol/l) a nejvyšší tercil TG (≥ 204 mg/dl nebo 2,3 mmol/l) základní hodnoty léčba fenofibrátem a simvastatinem prokázala 31% relativní snížení v porovnání s monoterapií simvastatinem v kombinovaném primárním výsledku (poměr rizik [HR] 0,69; 95% CI 0,49–0,97, $p=0,03$; snížení absolutního rizika: 4,95 %). Další analýza předem definované podskupiny odhalila statisticky významnou interakci účinku léčby v závislosti na pohlaví ($p=0,01$) naznačující možný přínos kombinované terapie u mužů ($p=0,037$), ale potenciálně vyšší riziko pro primární výsledek u žen léčených kombinovanou terapií v porovnání s monoterapií simvastatinem ($p=0,069$). Uvedené nebylo pozorováno u výše zmíněných podskupin pacientů s dyslipidemií, ale nebyl však zjištěn ani žádný zřejmý důkaz přínosu u dyslipidemických žen léčených fenofibrátem a simvastatinem; možný škodlivý účinek v této podskupině nelze vyloučit.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Cholib v všech podskupinách pediatrické populace u kombinované dyslipidemie (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Poměry geometrického průměru a 90% CI pro porovnání AUC, AUC(0-t) a C_{max} u kyseliny fenofibrové, simvastatinu a kyseliny simvastatinu u fixní kombinace v tabletě přípravku Cholib 145 mg/40 mg v porovnání se souběžným podáním samostatné tablety 145 mg fenofibrátu a 40 mg simvastatinu, jak bylo prováděno v klinickém programu, byly v biologicky ekvivalentním intervalu 80-125 % .

Absorpce

Maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) fenofibrátu se objevily za 2 až 4 hodiny po perorálním podání. Plazmatické koncentrace jsou během pokračující léčby u jednotlivců stabilní.

Fenofibrát je ve vodě nerozpustný a musí se užívat s jídlem, aby se usnadnila absorpce. Užití mikronizovaného fenofibrátu a technologie NanoCrystal® na výrobu tablet obsahujících 145 mg fenofibrátu usnadňuje jeho absorpci.

Na rozdíl od předchozích fenofibrátových přípravků je maximální plazmatická koncentrace a celková expozice tohoto přípravku nezávislá na příjmu stravy.

Studie vlivu jídla zahrnující podávání tohoto přípravku obsahujícího 145 mg fenofibrátu v jedné tabletě zdravým mužům a ženám nalačno a s velmi tučným jídlem ukázala, že expozice (AUC a C_{max}) kyselině fenofibrové není jídlem ovlivněna.

Proto lze fenofibrát v přípravku Cholib užívat bez ohledu na jídlo.

Studie kinetiky po podání jedné dávky a po kontinuální léčbě prokázaly, že nedochází k akumulaci léčiva.

Simvastatin je inaktivní lakton, který se in vivo snadno hydrolyzuje na odpovídající beta-hydroxykyselinu, silný inhibitor HMG-CoA-reduktázy. Hydrolyza probíhá především v játrech; rychlost hydrolyzy v lidské plazmě je velmi pomalá.

Simvastatin se dobře vstřebává a probíhá u něj extenzivní vylučování játry (v rámci first-pass efektu). Vylučování v játrech je závislé na průtoku krve játry. Játra jsou primárním místem účinky jeho aktivní formy. Bylo zjištěno, že dostupnost beta-hydroxykyseliny pro systémový oběh po perorálním podání simvastatinu je menší než 5 % dávky. Maximální plazmatické koncentrace aktivních inhibitorů je dosaženo za přibližně 1-2 hodiny po podání simvastatinu. Konkomitantní příjem stravy absorpci neovlivňuje.

Farmakokinetika jedné a více dávek simvastatinu ukázala, že po více dávkách nedochází ke kumulaci léčivého přípravku.

Distribuce

Kyselina fenofibrová se silně váže na albumin v plazmě (více než 99 %).

Protein se váže na simvastatin a jeho aktivní metabolity z > 95 %.

Biotransformace a eliminace

Po perorálním podání se fenofibrát rychle hydrolyzuje esterázami na aktivní metabolit kyselinu fenofibrovou. V plazmě nelze zjistit žádný nezměněný fenofibrát. Fenofibrát není substrátem cytochromu CYP 3A4. Jaterní mikrozomální metabolismus se biotransformace neúčastní.

Léčivo je vylučováno především do moči. Prakticky veškeré léčivo se vyloučí do 6 dnů. Fenofibrát je vylučován především v podobě kyseliny fenofibrové a jejího glukuronidového konjugátu. U starších pacientů není skutečná celková plazmatická clearance kyseliny fenofibrové pozmeněna.

Studie kinetiky po podání jedné dávky a po kontinuální léčbě prokázaly, že nedochází ke kumulaci léčiva. Kyselina fenofibrová se neeliminuje hemodialýzou.

Průměrný plazmatický poločas: poločas eliminace kyseliny fenofibrové z plazmy je přibližně 20 hodin.

Simvastatin je substrátem cytochromu CYP 3A4 a efluxního transportéru BCRP. Simvastatin je aktivně vychytáván do hepatocytů transportérem OATP1B1. Hlavní metabolity simvastatinu přítomné v lidské plazmě jsou beta-hydroxykyselina a čtyři další aktivní metabolity. Po podání perorální dávky radioaktivního simvastatinu člověku bylo během 96 hodin 13 % radioaktivity vyloučeno do moči a 60 % do stolice. Množství získané ve stolici představuje podíl absorbovaného léčivého přípravku vyloučeného do žluče a také nevstřebaný léčivý přípravek. Po intravenózní injekci metabolitu

beta-hydroxykyseliny je její poločas v průměru 1,9 hodiny. V průměru pouze 0,3 % intravenózní dávky se vyloučí do moči jako inhibitory.

Účinky opakovaného podávání fenofibrátu na farmakokinetiku jedné nebo více dávek simvastatinu bylo zkoumáno ve dvou malých studiích (n=12), následovaných větší studií (n=85) u zdravých dobrovolníků.

V první studii se snížila hodnota AUC kyseliny simvastatinové (SVA) – hlavního aktivního metabolitu simvastatinu – o 42 % (90% CI 24 %-56 %) při společném podání jedné dávky 40 mg simvastatinu s opakovaným podáváním 160 mg fenofibrátu. V druhé studii [Bergman et al, 2004] vedlo opakované společné podávání 80 mg simvastatinu a 160 mg fenofibrátu ke snížení AUC SVA o 36 % (90% CI 30 %-42 %). Ve větší studii bylo po opakovaném společném podávání 40 mg simvastatinu a 145 mg fenofibrátu večer pozorováno snížení AUC SVA o 21 % (90% CI 14 %-27 %). Nešlo o významný rozdíl oproti 29% (90% CI 22 %-35 %) snížení AUC SVA pozorovanému při společném podávání v odstupu 12 hodin: 40 mg simvastatinu večer a 145 mg fenofibrátu ráno.

Nebylo zjišťováno, zda má fenofibrát účinek na další aktivní metabolity simvastatinu.

Přesný mechanismus interakce není znám. V dostupných klinických údajích nebyl účinek na snížení LDL-cholesterolu (LDL-C) považován za významně odlišný od monoterapie simvastatinem, kdy je kontrolován LDL-cholesterol v době zahájení léčby.

Opakované podávání 40 nebo 80 mg simvastatinu, nejvyšší registrované dávky, neovlivnilo plazmatické hladiny kyseliny fenofibrové v ustáleném stavu.

Zvláštní skupiny pacientů

Nosiči genu SLCO1B1, alely c.521T>C, mají nižší aktivitu OATP1B1. Průměrná expozice (AUC) hlavního aktivního metabolitu kyseliny simvastatinové je 120 % u heterozygotních nosičů alely C (CT) a 221 % u homozygotních nosičů (CC) v porovnání s pacienty, kteří mají nejčastěji se vyskytující genotyp (TT). Alela C má v evropské populaci frekvenci výskytu 18 %. U pacientů s polymorfismem SLCO1B1 je riziko zvýšené expozice simvastatinu, což může vést ke zvýšenému riziku rabdomyolýzy (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly provedeny žádné předklinické studie s fixní kombinací dávky v přípravku Cholib.

Fenofibrát

Studie akutní toxicity nepřinesly žádnou důležitou informaci o specifické toxicitě fenofibrátu.

V tříměsíční perorální neklinické studii na potkanech prováděné s kyselinou fenofibrovou (aktivním metabolitem fenofibrátu) byla pozorována toxicita pro kosterní svaly (především pro ty, které jsou bohaté na pomalé oxidační myofibrily typu I) a degenerace srdce, anemie a snížená tělesná hmotnost při hladinách expozice ≥ 50 násobku lidské expozice u skeletální toxicity a > 15 násobku pro kardiomyotoxicitu.

U léčených psů se během 3 měsíců při expozicích přibližně 7násobku klinické AUC objevily reverzibilní vředy a eroze v gastrointestinálním traktu.

Studie mutagenity fenofibrátu byly negativní.

Ve studiích kancerogenity byly u potkanů a myši zjištěny nádory jater, které jsou připisovány proliferaci peroxizomů. Tyto změny jsou specifické pro hlodavce a nebyly při porovnatelných hladinách dávek pozorovány u jiných druhů. Pro terapeutické použití u člověka tato skutečnost nemá žádný význam.

Studie u myši, potkanů a králíků neodhalily žádný teratogenní účinek. Při dávkách v rozmezí toxickém pro matky byly pozorovány embryotoxické účinky. Při vysokých dávkách bylo pozorováno prodloužení doby březosti a obtíže během porodu.

V neklinických studiích reprodukční toxicity vedených s fenofibrátem nebyly detekovány žádné účinky na fertilitu. Ve studii toxicity po opakovaném podání s kyselinou fenofibrovou u mladých psů však byly pozorovány reverzibilní hypospermie a testikulární vakuolace či nezralost ovaríí.

Simvastatin

Na základě konvenčních studií farmakodynamiky, toxicity po opakovaných dávkách, genotoxicity a kancerogenity na zvířatech nejsou známa žádná další rizika pro pacienty, než která lze očekávat na základě farmakologického mechanismu. Při maximálních tolerovaných dávkách u potkanů a králíků simvastatin nepůsobil žádné fetální malformace a neměl žádné účinky na fertilitu, reprodukční funkci nebo neonatální vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Butylhydroxyanisol (E320)
Monohydrát laktózy
Natrium-lauryl-sulfát
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Sodná sůl dokusátu
Sacharóza
Monohydrát kyseliny citronové (E330)
Hypromelóza (E464)
Krosповidon (E1202)
Magnesium-stearát (E572)
Silicifikovaná mikrokrystalická celulóza (získaná z mikrokrystalické celulózy a koloidního bezvodého oxidu křemičitého)
Kyselina askorbová (E300)

Potah:

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203)
Oxid titaničitý (E171)
Mastek (E553b)
Lecithin (získaný ze sójových bobů (E322))
Xanthanová klovatina (E415)
Červený oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistry

Velikosti balení: 10, 30 a 90 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/13/866/003-004

EU/1/13/866/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. srpna 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 16. května 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSURs)

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do šesti měsíců od jeho registrace. Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cholib 145 mg/20 mg potahované tablety
fenofibratum/simvastatinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje fenofibratum 145 mg a simvastatinum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje: laktózu, sacharózu, lecithin (získaný ze sójových bobů (E322)), oranžovou žluť (E110).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/13/866/001 10 potahovaných tablet
EU/1/13/866/002 30 potahovaných tablet
EU/1/13/866/005 90 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Cholib 145 mg/20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cholib 145 mg/20 mg tablety
fenofibratum/simvastatinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatis

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cholib 145 mg/40 mg potahované tablety
fenofibratum/simvastatinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje fenofibratum 145 mg a simvastatinum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje: laktózu, sacharózu, lecithin (získaný ze sójových bobů (E322)).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/13/866/003 10 potahovaných tablet
EU/1/13/866/004 30 potahovaných tablet
EU/1/13/866/006 90 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Cholib 145 mg/40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cholib 145 mg/40 mg tablety
fenofibratum/simvastatinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatis

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Cholib 145 mg/20 mg potahované tablety

fenofibratum/simvastatinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Cholib a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cholib užívat
3. Jak se přípravek Cholib užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Cholib uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Cholib a k čemu se používá

Přípravek Cholib obsahuje dvě odlišné léčivé látky: fenofibrát (patří do skupiny zvané fibráty) a simvastatin (patří do skupiny zvané statiny). Obě se používají ke snížení hladin celkového cholesterolu, „špatného“ cholesterolu (LDL cholesterol) a látek zvaných triglyceridy (typ tuku) v krvi. Navíc oba zvyšují hladiny „dobrého“ cholesterolu (HDL cholesterol).

Co byste měli vědět o cholesterolu a triglyceridech?

Cholesterol je jedním z několika tuků, které se nacházejí v krvi. Celkový cholesterol se skládá převážně z LDL a HDL cholesterolu.

LDL cholesterol se často nazývá „špatný“ cholesterol, protože se může hromadit ve stěnách tepen a vytvářet plak. V průběhu času může nahromaděný plak tepny ucpat.

HDL cholesterol je často nazýván „dobrý“ cholesterol, protože pomáhá bránit „špatnému“ cholesterolu v hromadění v tepnách a protože chrání před srdečním onemocněním.

Triglyceridy jsou jiným typem tuku v krvi. Mohou zvyšovat riziko srdečních potíží.

U většiny lidí se problémy s cholesterolem nebo triglyceridy zpočátku neprojevují žádnými příznaky. Lékař Vám může tuky změřit jednoduchým krevním testem. Navštěvujte pravidelně svého lékaře, aby u Vás mohl sledovat hladinu tuků.

Přípravek Cholib se používá u dospělých s vysokým rizikem potíží jako např. srdeční infarkt nebo cévní mozková příhoda, kteří mají vysoké hladiny 2 typů tuků (triglyceridy a LDL-cholesterol) v krvi. Podává se ke snížení hladiny triglyceridů a zvýšení hladiny „dobrého“ cholesterolu (HDL-cholesterol) v případě, že „špatný“ cholesterol (LDL-cholesterol) je již dobře kontrolován samotným simvastatinem v dávce 20 mg.

Během léčby přípravkem Cholib musíte pokračovat v dietě s nízkým obsahem tuků a dalších opatřeních (např. cvičení, redukce tělesné hmotnosti).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cholib užívat

Neužívejte přípravek Cholib:

- Jestliže jste alergický(á) na fenofibrát nebo simvastatin nebo na kteroukoli další složku přípravku Cholib (uvedenou v bodě 6)
- Jestliže jste alergický(á) na arašídý, podzemnicový olej, sójový lecithin nebo podobné látky
- Jestliže jste měl(a) při užívání jiných přípravků alergickou reakci nebo kůži poškozenou slunečním zářením nebo UV paprsky (tyto přípravky zahrnují ostatní fibráty a protizánětlivý přípravek zvaný „ketoprofen“)
- Jestliže máte problémy s játry nebo se žlučníkem
- Jestliže máte pankreatitidu (zánět slinivky břišní způsobující bolest břicha), která není způsobena vysokými hladinami tuků v krvi
- Jestliže máte středně závažné nebo závažné problémy s ledvinami
- Jestliže jste v minulosti měl(a) problémy se svaly během léčby přípravky na snížení hladiny tuků v krvi obsahujícími buď léčivé látky z tohoto přípravku nebo jinými statiny (např. atorvastatin, pravastatin nebo rosuvastatin) nebo fibráty (např. bezafibrát nebo gemfibrozil)
- Jestliže již užíváte následující přípravky:
 - o danazol (umělý hormon používaný k léčbě endometriózy),
 - o cyklosporin (přípravek často používaný u pacientů po transplantaci orgánů),
 - o itraconazol, ketokonazol, flukonazol nebo posakonazol (přípravky na plísňové infekce),
 - o inhibitory HIV proteázy, jako např. indinavir, nelfinavir, ritonavir a sachinavir (přípravky používané k léčbě infekce HIV a AIDS),
 - o kobicistat (přípravek určený k léčbě infekce HIV),
 - o glekaprevir nebo pibrentasvir (používá se k léčbě infekce virem hepatitidy C),
 - o erythromycin, klarithromycin nebo telithromycin (přípravky na bakteriální infekce),
 - o nefazodon (přípravek na depresi).
- Jestliže jste již léčen(a) a pokračujete v léčbě:
 - o fibráty (např. gemfibrozil),
 - o statiny (přípravky na snížení hladin tuků v krvi, např. simvastatin, atorvastatin),
- Jestliže jste mladší 18 let,
- Jestliže jste těhotná nebo kojíte.

Přípravek Cholib neužívejte, pokud se Vás týká některý z výše uvedených stavů. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření:

Před užitím přípravku Cholib se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud:

- máte sníženou činnost štítné žlázy (hypotyreózu),
- máte podstoupit operaci (může být nutné na krátkou dobu přestat přípravek Cholib užívat),
- požíváte velká množství alkoholu (více než 21 jednotek (210 ml) čistého alkoholu týdně),
- máte bolest na hrudi a problémy s dýcháním (dušnost) (to může být známkou krevní sraženiny v plicích (plicní embolie)),
- máte závažné plicní onemocnění,
- máte onemocnění ledvin,
- máte Vy nebo blízký člen Vaší rodiny problém se svaly, který se objevuje v rodině,
- užíváte nebo jste v posledních 7 dnech užíval (a) (nebo Vám byl podán) lék zvaný kyselina fusidová (k léčbě bakteriálních infekcí),

- užíváte antivirotika proti hepatitidě C jako elbasvir nebo grazoprevir (používá se k léčbě infekce virem hepatitidy C),
- pokud máte nebo jste v minulosti měl(a) myastenii (onemocnění doprovázené celkovou slabostí svalů, v některých případech včetně svalů používaných při dýchání) nebo oční formu myastenii (onemocnění způsobující slabost svalů oka), neboť statiny mohou někdy onemocnění zhoršit nebo vést k výskytu myastenii (viz bod 4).

Pokud se Vás týká jakýkoli z výše uvedených stavů, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Cholib užívat. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Rovněž informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud trpíte svalovou slabostí, která přetrvává. Pro diagnostiku (určení) a léčbu tohoto stavu mohou být potřebné další testy a léčivé přípravky.

Než začnete přípravek Cholib užívat, lékař by Vám měl udělat krevní test, aby zjistil, jak dobře fungují Vaše játra.

Je možné, že lékař provede krevní testy ke zhodnocení funkce jater také po zahájení užívání přípravku Cholib.

Během léčby tímto přípravkem Vás lékař bude pečlivě sledovat, zda nemáte diabetes (cukrovku) nebo zda Vám nehrozí jeho rozvoj. Rozvojem diabetu můžete být ohrožen(a) zejména tehdy, pokud máte v krvi vysoké hladiny cukru a tuků, máte nadváhu a vysoký krevní tlak.

Lékař Vám může před a po zahájení léčby udělat krevní test a zkontrolovat funkci svalů.

Děti a dospívající

Přípravek Cholib se nesmí podávat dětem a dospívajícím (mladším 18 let).

Další léčivé přípravky a přípravek Cholib:

Je především důležité, abyste svého lékaře nebo lékárníka informoval(a) o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Platí to i o lécích, které jsou dostupné bez předpisu, včetně rostlinných léků.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z následujících léků:

- o danazol (umělý hormon používaný k léčbě endometriózy),
- o cyklosporin (přípravek často používaný u pacientů po transplantaci orgánů),
- o itrakonazol, ketokonazol, flukonazol nebo posakonazol (přípravky na plísňové infekce),
- o inhibitory HIV proteázy, jako např. indinavir, nelfinavir, ritonavir a sachinavir (přípravky používané k léčbě infekce HIV a AIDS),
- o kobicistat (přípravek určený k léčbě infekce HIV),
- o glekaprevir nebo pibrentasvir (používá se k léčbě infekce virem hepatitidy C),
- o erythromycin, klarithromycin nebo telithromycin (přípravky na bakteriální infekce),
- o nefazodon (přípravek na depresi),
- o fibrát (např. fenofibrát, gemfibrozil),
- o statin (např. simvastatin, atorvastatin).

Přípravek Cholib neužívejte, pokud se Vás týká kterýkoli z výše uvedených stavů. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Především informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z následujících léků (užívání přípravku Cholib s některými z těchto léků může zvyšovat riziko vzniku problémů se svaly):

- vysoké dávky niacinu (kyselina nikotinová), alespoň 1 gram za den, nebo léčbu obsahující niacin (přípravek na snížení hladiny tuků v krvi),
- kolchicin (přípravek používaný k léčbě dny).

Neužívejte kyselinu fusidovou (lék k léčbě bakteriálních infekcí), užíváte-li tento přípravek.

Stejně tak jako u výše uvedených léků informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte, užíval(a) jste v nedávné době nebo možná budete užívat některý z následujících léků:

- antikoagulancia, jako např. warfarin, fluindion, fenprokumon nebo acenokumarol (léky bránící srážení krve),
- pioglitazon (skupina léků k léčbě diabetu),
- rifampicin (přípravek používaný k léčbě tuberkulózy),
- elbasvir nebo grazoprevir (používá se k léčbě infekce virem hepatitidy C).

Pokud se Vás některý z výše uvedených stavů týká, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem, dříve než začnete přípravek Cholib užívat. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Cholib s jídlem a pitím

Grepová šťáva obsahuje jednu nebo více složek, které narušují způsob, jakým tělo přípravek Cholib využívá. Dokud užíváte přípravek Cholib nepijte grepovou šťávu, neboť může zvyšovat riziko vzniku problémů se svaly.

Těhotenství a kojení

- Neužívejte přípravek Cholib, pokud jste těhotná, snažte se otěhotnět nebo se domníváte, že můžete být těhotná. Pokud během užívání přípravku Cholib otěhotníte, přestaňte jej okamžitě užívat a kontaktujte svého lékaře.
- Neužívejte přípravek Cholib, pokud kojíte nebo plánujete kojit své dítě, protože není známo, zda přípravek proniká do mateřského mléka.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že by přípravek Cholib ovlivňoval Vaši schopnost řídit, používat nástroje nebo obsluhovat stroje. Nicméně je třeba mít na paměti, že někteří lidé mohou po užití přípravku Cholib trpět závratěmi.

Důležité informace o některých složkách přípravku Cholib

Přípravek Cholib obsahuje druhy cukrů zvané laktóza a sacharóza. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Cholib obsahuje sójový lecithin. Jestliže jste alergický(á) na arašídny, sóju nebo podzemnicový olej, neužívejte přípravek Cholib.

Přípravek Cholib obsahuje oranžovou žluť FCF (E110), která může způsobovat alergické reakce.

3. Jak se přípravek Cholib užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Váš lékař určí velikost dávky, která je pro Vás vhodná, a to v závislosti na Vašem stavu, aktuální léčbě a rizicích, která Vám mohou hrozit.

Obvyklá dávka je jedna tableta za den.

Přípravek Cholib můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.

Spolkněte tabletu a zapijte ji sklenicí vody.

Tabletu nedrťte ani nežvýkejte.

Během užívání přípravku Cholib musíte pokračovat v dietě s nízkým obsahem tuků a v dodržování dalších opatření (např. cvičení, redukce tělesné hmotnosti).

Jestliže jste užil(a) více přípravku Cholib, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Cholib, než jste měl(a) nebo pokud Vás přípravek užil někdo jiný, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo kontaktujte nejbližší nemocnici.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Cholib

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu. Užijte další tabletu ve svou pravidelnou dobu další den. Pokud máte obavy, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek Cholib nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

- Nevysvětlitelná bolest, citlivost nebo slabost svalů mohou být známkou rozpadu svalů. Pokud máte tyto příznaky, ihned kontaktujte svého lékaře. Ve vzácných případech došlo k velmi vážným problémům se svaly (včetně rozpadu svalů vedoucímu k poškození ledvin). Ve velmi vzácných případech došlo k úmrtí. Ve srovnání se samotným fibrátem nebo statinem je riziko rozpadu svalů při užívání těchto 2 léčiv společně (jako je tomu u přípravku Cholib) zvýšené. Je vyšší u žen a u pacientů ve věku 65 let a starších.

Někteří pacienti měli při užívání fenofibrátu nebo simvastatinu (jedná se o léčivé látky přípravku Cholib) následující závažné nežádoucí účinky:

- reakce z přecitlivělosti (alergické) včetně: otoku tváře, jazyka a hrdla, což může způsobit potíže při dýchání (angioedém) (vzácné)
- závažná alergická reakce, která způsobuje potíže s dýcháním nebo závrať (anafylaxe) (velmi vzácné)
- reakci z přecitlivělosti na přípravek Cholib a příznaky jako: bolest nebo zánět kloubů, zánět žil, neobvyklé podlitiny, kožní vyrážky a otok, kopřivka, přecitlivělost kůže na slunce, horečka, zčervenání, dušnost (problémy s dýcháním) a pocit nepohody, příznaky onemocnění podobné příznakům tzv. lupusu (včetně vyrážky, kloubních poruch a ovlivnění bílých krvinek)
- křeče nebo bolestivé, citlivé nebo slabé svaly, přetržení svalu – to může být známkou zánětu svalu nebo jeho rozpadu, který může způsobit poškození ledvin nebo dokonce úmrtí,
- bolest břicha – ta může být známkou zánětu slinivky břišní (pankreatitidy),
- bolest na hrudi a pocit dušnosti – to mohou být známky krevní sraženiny v plicích (plicní embolie),

- bolest, zarudnutí nebo otok dolních končetin – to mohou být známky krevní sraženiny v dolní končetině (hluboká žilní trombóza),
- zežloutnutí kůže a bělma očí (žloutenka) nebo zvýšení jaterních enzymů – to mohou být známky zánětu jater (hepatitida a selhání jater),
- zvýšenou citlivost kůže na sluneční světlo, opalovací lampy a solária
- vyrážka, která se může vyskytnout na kůži nebo boláky v ústech (lichenoidní lékový výsev).

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše zmíněných nežádoucích účinků, přestaňte přípravek Cholib užívat a sdělte to okamžitě svému lékaři nebo jděte na pohotovost v nejbližší nemocnici – můžete potřebovat akutní lékařské ošetření.

Někteří pacienti měli při užívání přípravku Cholib, fenofibrátu nebo simvastatinu následující nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- zvýšení hladiny „kreatininu“ (látku vylučovanou ledvinami) v krvi
- zvýšení hladiny „homocysteinu“ v krvi (příliš mnoho této aminokyseliny v krvi je spojeno s vyšším rizikem onemocnění věnčitých tepen srdce, cévní mozkovou příhodou a periferní cévní chorobou, ačkoliv příčinná souvislost nebyla stanovena).

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- zvýšení počtu krevních destiček
- zvýšené hodnoty krevních testů jaterních funkcí (transaminázy)
- poruchy trávení (bolest žaludku, pocit na zvracení, zvracení, průjem a plynatost)
- infekce horních cest dýchacích.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- problémy se svaly
- žlučové kameny
- vyrážky, svědění, červené skvrny na kůži,
- bolest hlavy
- sexuální obtíže.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 osob):

- nízký počet červených krvinek (anémie)
- necitlivost nebo slabost rukou a nohou
- zmatenost
- pocit závratě
- pocit vyčerpání (astenie)
- zvýšená „urea“ – (tvoří se v ledvinách) – zjišťováno testy
- zvýšená „gamaglutamyltransferáza“ – (tvoří se v játrech) – zjišťováno testy
- zvýšená „alkalická fosfatáza“ – (tvořená žlučovým systémem) – zjišťováno testy
- zvýšená „kreatinfosfokináza“ – (tvoří se ve svalech) – zjišťováno testy
- pokles hemoglobinu (přenáší v krvi kyslík) a bílých krvinek – zjišťováno testy
- potíže se spaním
- špatná paměť nebo ztráta paměti
- vypadávání vlasů
- zácpa
- dyspepsie (trávicí obtíže)
- rozmazané vidění; postižení zraku.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 000 osob):

- gynekomastie (zvětšení prsů u mužů).

Následující nežádoucí účinky byly rovněž hlášeny, ale jejich četnost nelze z dostupných údajů určit (četnost není známa):

- závažná alergická kožní vyrážka s puchýři
- komplikace při žlučových kamenech, např. kolika způsobená kameny ve žlučovodu, infekce žlučodů nebo žlučníku
- diabetes mellitus (cukrovka)
- porucha erekce
- pocit deprese
- narušení spánku včetně nočních můr
- specifické plicní onemocnění s obtížemi při dýchání (tzv. intersticiální plicní onemocnění)
- svalová slabost, která přetrvává
- zvýšení „glykovaného hemoglobinu“ a hladin cukru v krvi – (ukazatelé kontroly hladiny cukru u diabetes mellitus) - zjišťováno testy
- myasthenia gravis (onemocnění způsobující celkovou slabost svalů, v některých případech včetně svalů používaných při dýchání). Oční forma myastenie (onemocnění způsobující slabost svalů oka). Poradte se se svým lékařem, pokud se u Vás objeví slabost horních či dolních končetin, která se zhoršuje po obdobích aktivity, dvojité vidění nebo pokles očních víček, potíže s polykáním nebo dušnost.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Cholib uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek Cholib po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Cholib obsahuje

Léčivými látkami jsou fenofibratum a simvastatinum. Jedna tableta obsahuje fenofibratum 145 mg a simvastatinum 20 mg.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, což znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety:

Butylhydroxyanisol (E320), monohydrát laktózy, natrium-lauryl-sulfát, předbobtnalý kukuřičný škrob, sodná sůl dokusátu, sacharóza, monohydrát kyseliny citronové (E330), hypromelóza (E464), krosповidon (E1202), magnesium-stearát (E572), silicifikovaná mikrokrystalická celulóza (získaná z mikrokrystalické celulózy a koloidního bezvodého oxidu křemičitého), kyselina askorbová (E300).

Potahová vrstva:

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), mastek (E553b), lecithin (získaný ze sójových bobů (E322)), xanthanová klovatina (E415), červený oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), oranžová žluť (E110).

Jak přípravek Cholib vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety jsou oválné, bikonvexní, světle hnědé barvy se zkosenými okraji a nápisem 145/20 na jedné straně. Velikost tablety je přibližně 19,3 x 9,3 mm a váha tablety je přibližně 734 mg.

Tablety se dodávají v papírových krabičkách s blistry obsahujícími 10, 30 nebo 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Viatrix

Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

Norge

Viatrix AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: + 359 2 4455 400

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: + 43 1 416 2418

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Italia

Viatrix Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 61246921

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

Tel: +48 22 546 64 00

Danmark

Viatrix ApS

Tlf. +45 28 11 69 32

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: +357 22207700

Portugal

Viatrix Healthcare, Lda.

Tel : +351 214 127 200

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: + 371 67 605 580

România

BGP Products S.R.L.

Tel: +40 372 579 000

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH
Eesti filiaal
Tel: + 372 6363052

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 52 051 288

Slovenija

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

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ.: +30 2100 100 002

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix
Tel/Tél: + 32 2 658 6100

Slovenská republika

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

España

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

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft.
Tel: +36 1 465 2100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

France

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

Malta

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

Sverige

Viatrix AB
Tel: +46 8 630 19 00

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována :

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Cholib 145 mg/40 mg potahované tablety

fenofibratum/simvastatinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Cholib a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cholib užívat
3. Jak se přípravek Cholib užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Cholib uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Cholib a k čemu se používá

Přípravek Cholib obsahuje dvě odlišné léčivé látky: fenofibrát (patří do skupiny zvané fibráty) a simvastatin (patří do skupiny zvané statiny). Obě se používají ke snížení hladin celkového cholesterolu, „špatného“ cholesterolu (LDL cholesterol) a látek zvaných triglyceridy (typ tuku) v krvi. Navíc oba zvyšují hladiny „dobroho“ cholesterolu (HDL cholesterol).

Co byste měli vědět o cholesterolu a triglyceridech?

Cholesterol je jedním z několika tuků, které se nacházejí v krvi. Celkový cholesterol se skládá převážně z LDL a HDL cholesterolu

LDL cholesterol se často nazývá „špatný“ cholesterol, protože se může hromadit ve stěnách tepen a vytvářet plak. V průběhu času může nahromaděný plak tepny ucpat.

HDL cholesterol je často nazýván „dobrý“ cholesterol, protože pomáhá bránit „špatnému“ cholesterolu v hromadění v tepnách a protože chrání před srdečním onemocněním.

Triglyceridy jsou jiným typem tuku v krvi. Mohou zvyšovat riziko srdečních potíží.

U většiny lidí se problémy s cholesterolem nebo triglyceridy zpočátku neprojevují žádnými příznaky. Lékař Vám může tuky změřit jednoduchým krevním testem. Navštěvujte pravidelně svého lékaře, aby u Vás mohl sledovat hladinu tuků.

Přípravek Cholib se používá u dospělých s vysokým rizikem potíží jako např. srdeční infarkt nebo cévní mozková příhoda, kteří mají vysoké hladiny 2 typů tuků (triglyceridy a LDL-cholesterol) v krvi. Podává se ke snížení hladiny triglyceridů a zvýšení hladiny „dobrého“ cholesterolu (HDL-cholesterol) v případě, že „špatný“ cholesterol (LDL-cholesterol) je již dobře kontrolován samotným simvastatinem v dávce 40 mg.

Během léčby přípravkem Cholib musíte pokračovat v dietě s nízkým obsahem tuků a dalších opatřeních (např. cvičení, redukce tělesné hmotnosti).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cholib užívat

Neužívejte přípravek Cholib:

- Jestliže jste alergický(á) na fenofibrát nebo simvastatin nebo na kteroukoli další složku přípravku Cholib (uvedenou v bodě 6)
- Jestliže jste alergický(á) na arašídý, podzemnicový olej, sójový lecithin nebo podobné látky
- Jestliže jste měl(a) při užívání jiných přípravků alergickou reakci nebo kůži poškozenou slunečním zářením nebo UV paprsky (tyto přípravky zahrnují ostatní fibráty a protizánětlivý přípravek zvaný „ketoprofen“)
- Jestliže máte problémy s játry nebo se žlučníkem
- Jestliže máte pankreatitidu (zánět slinivky břišní způsobující bolest břicha), která není způsobena vysokými hladinami tuků v krvi
- Jestliže máte středně závažné nebo závažné problémy s ledvinami
- Jestliže jste v minulosti měl(a) problémy se svaly během léčby přípravky na snížení hladiny tuků v krvi obsahujícími buď léčivé látky z tohoto přípravku nebo jinými statiny (např. atorvastatin, pravastatin nebo rosuvastatin) nebo fibráty (např. bezafibrát nebo gemfibrozil)
- Jestliže již užíváte následující přípravky:
 - o danazol (umělý hormon používaný k léčbě endometriózy),
 - o cyklosporin (přípravek často používaný u pacientů po transplantaci orgánů),
 - o itraconazol, ketokonazol, flukonazol nebo posakonazol (přípravky na plísňové infekce),
 - o inhibitory HIV proteázy, jako např. indinavir, nelfinavir, ritonavir a sachinavir (přípravky používané k léčbě infekce HIV a AIDS),
 - o kobicistat (přípravek určený k léčbě infekce HIV),
 - o erythromycin, klarithromycin nebo telithromycin (přípravky na bakteriální infekce),
 - o nefazodon (přípravek na depresi),
 - o amiodaron (přípravek na nepravidelný srdeční tep) nebo verapamil (přípravek na vysoký krevní tlak, bolest na hrudi spojenou se srdečním onemocněním nebo jiná onemocnění srdce).
 - o antivirotika proti hepatitidě C jako elbasvir, grazoprevir, glekaprevir nebo pibrentasvir (používá se k léčbě infekce virem hepatitidy C).
- Jestliže jste již léčen(a) a pokračujete v léčbě přípravkem:
 - o fibráty (např. gemfibrozil),
 - o statiny (přípravky na snížení hladin tuků v krvi, např. simvastatin, atorvastatin),
- Jestliže jste mladší 18 let,
- Jestliže jste těhotná nebo kojíte.

Přípravek Cholib neužívejte, pokud se Vás týká kterýkoli z výše uvedených stavů. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření:

Před užitím přípravku Cholib se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud:

- máte sníženou činnost štítné žlázy (hypotyreózu),
- máte podstoupit operaci (může být nutné na krátkou dobu přestat přípravek Cholib užívat),
- požíváte velká množství alkoholu (více než 21 jednotek (210 ml) čistého alkoholu týdně),
- máte bolest na hrudi a problémy s dýcháním (dušnost) (to může být známkou krevní sraženiny v plicích (plicní embolie)),
- máte závažné plicní onemocnění,
- máte onemocnění ledvin,
- máte Vy nebo blízký člen Vaší rodiny problém se svaly, který se objevuje v rodině,

- užíváte nebo jste v posledních 7 dnech užíval(a) (nebo Vám bylo podán) lék zvaný kyselina fusidová (slouží k léčbě bakteriálních infekcí),
- užíváte antivirotika proti hepatitidě C jako elbasvir nebo grazoprevir (používá se k léčbě infekce virem hepatitidy C),
- pokud máte nebo jste v minulosti měl(a) myastenii (onemocnění doprovázené celkovou slabostí svalů, v některých případech včetně svalů používaných při dýchání) nebo oční formu myastenii (onemocnění způsobující slabost svalů oka), neboť statiny mohou někdy onemocnění zhoršit nebo vést k výskytu myastenii (viz bod 4).

Pokud se Vás týká jakýkoli z výše uvedených stavů týká, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Cholib užívat. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Rovněž informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud trpíte svalovou slabostí, která přetrvává. Pro diagnostiku (určení) a léčbu tohoto stavu mohou být potřebné další testy a léčivé přípravky.

Než začnete přípravek Cholib užívat, lékař by Vám měl udělat krevní test, aby zjistil, jak dobře fungují Vaše játra.

Je možné, že lékař provede krevní test ke zhodnocení funkce jater po zahájení užívání přípravku Cholib nasadí.

Během léčby tímto přípravkem Váš lékař bude pečlivě sledovat, zda nemáte diabetes (cukrovku) nebo zda Vám nehrozí jeho rozvoj. Rozvojem diabetu můžete být ohrožen(a) zejména tehdy, pokud máte v krvi vysoké hladiny cukru a tuků, máte nadváhu a vysoký krevní tlak.

Lékař Vám může před a po zahájení léčby udělat krevní test a zkontrolovat funkci Vašich svalů.

Děti a dospívající

Přípravek Cholib se nesmí podávat dětem a dospívajícím (mladším 18 let).

Další léčivé přípravky a přípravek Cholib:

Je především důležité, abyste svého lékaře nebo lékárníka informoval(a) o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Platí to i o lécích, které jsou dostupné bez předpisu, včetně rostlinných léků.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z následujících léků:

- o danazol (umělý hormon používaný k léčbě endometriózy),
- o cyklosporin (přípravek často používaný u pacientů po transplantaci orgánů),
- o itraconazol, ketokonazol, flukonazol nebo posakonazol (přípravky na plísňové infekce),
- o kobicistat (přípravek určený k léčbě infekce HIV),
- o inhibitory HIV proteázy, jako např. indinavir, nelfinavir, ritonavir a sachinavir (přípravky používané k léčbě infekce HIV a AIDS),
- o elbasvir, grazoprevir, glekaprevir nebo pibrentasvir (používá se k léčbě infekce virem hepatitidy C),
- o erythromycin, klarithromycin nebo telithromycin (přípravky na bakteriální infekce),
- o nefazodon (přípravek na depresi),
- o amiodaron (přípravek na nepravidelný srdeční tep) nebo verapamil (přípravek na vysoký krevní tlak, bolest na hrudi spojenou se srdečním onemocněním nebo jiná onemocnění srdce),
- o fibrát (např. fenofibrát, gemfibrozil),
- o statin (např. simvastatin, atorvastatin).

Přípravek Cholib neužívejte, pokud se Vás týká kterýkoli z výše uvedených stavů. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Především informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z následujících léků (užívání přípravku Cholib s některými z těchto léků může zvyšovat riziko vzniku problémů se svaly):

- vysoké dávky niacinu (kyselina nikotinová), alespoň 1 gram za den, nebo léčbu obsahující niacin (přípravek na snížení hladiny tuků v krvi),
- kolchicin (přípravek používaný k léčbě dny).

Neužívejte kyselinu fusidovou (lék sloužící k léčbě bakteriálních infekcí), užíváte-li tento přípravek.

Stejně tak jako u výše uvedených léků informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte, užíval(a) jste v nedávné době nebo možná budete užívat některý z následujících léků:

- antikoagulancia, jako např. warfarin, fluindion, fenprokumon nebo acenokumarol (léky bránící srážení krve),
- pioglitazon (skupina léků k léčbě diabetu),
- rifampicin (přípravek používaný k léčbě tuberkulózy).

Pokud se Vás některý z výše uvedených stavů týká, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem, dříve než začnete přípravek Cholib užívat. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Cholib s jídlem a pitím

Grepová šťáva obsahuje jednu nebo více složek, které narušují způsob, jakým tělo přípravek Cholib využívá. Dokud užíváte přípravek Cholib, nepijte grepovou šťávu, neboť může zvyšovat riziko vzniku problémů se svaly.

Těhotenství a kojení

- Neužívejte přípravek Cholib, pokud jste těhotná, snažíte se otěhotnět nebo se domníváte, že můžete být těhotná. Pokud během užívání přípravku Cholib otěhotníte, přestaňte jej okamžitě užívat a kontaktujte svého lékaře.
- Neužívejte přípravek Cholib, pokud kojíte nebo plánujete kojit své dítě, protože není známo, zda přípravek proniká do mateřského mléka.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že by přípravek Cholib ovlivňoval Vaši schopnost řídit, používat nástroje nebo obsluhovat stroje. Nicméně je třeba mít na paměti, že někteří lidé mohou po užití přípravku Cholib trpět závratěmi.

Důležité informace o některých složkách přípravku Cholib

Přípravek Cholib obsahuje druhy cukrů zvané laktóza a sacharóza. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Cholib obsahuje sójový lecithin. Jestliže jste alergický(á) na arašídny, sóju nebo podzemnicový olej, neužívejte přípravek Cholib.

3. Jak se přípravek Cholib užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Váš lékař určí velikost dávky, která je pro Vás vhodná, a to v závislosti na Vašem stavu, aktuální léčbě a rizicích, která Vám mohou hrozit.

Obvyklá dávka je jedna tableta za den.

Přípravek Cholib můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.

Spolkněte tabletu a zapijte ji sklenicí vody.

Tabletu nedrťte ani nežvýkejte.

Během užívání přípravku Cholib musíte pokračovat v dietě s nízkým obsahem tuků a v dodržování dalších opatření (např. cvičení, redukce tělesné hmotnosti).

Jestliže jste užil(a) více přípravku Cholib, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Cholib, než jste měl(a) nebo pokud Vás přípravek užil někdo jiný, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo kontaktujte nejbližší nemocnici.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Cholib

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu. Užijte další tabletu ve svou pravidelnou dobu další den. Pokud máte obavy, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek Cholib nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

- Nevysvětlitelná bolest, citlivost nebo slabost svalů mohou být známkou rozpadu svalů. Pokud máte tyto příznaky, ihned kontaktujte svého lékaře. Ve vzácných případech totiž došlo k velmi vážným problémům se svaly (včetně rozpadu svalů vedoucímu k poškození ledvin) a ve velmi vzácných případech došlo k úmrtí. Ve srovnání se samotným fibrátem nebo statinem je riziko rozpadu svalů při užívání těchto 2 léčiv společně (jako je tomu u přípravku Cholib) zvýšené. Je vyšší u žen a u pacientů ve věku 65 let a starších.

Někteří pacienti měli při užívání fenofibrátu nebo simvastatinu (jedná se o léčivé látky přípravku Cholib) následující závažné nežádoucí účinky:

- reakce z přecitlivělosti (alergické) včetně: otoku tváře, jazyka a hrdla, což může způsobit potíže při dýchání (angioedém) (vzácné)
- závažná alergická reakce, která způsobuje potíže s dýcháním nebo závrať (anafylaxe) (velmi vzácné)
- reakci z přecitlivělosti na přípravek Cholib a příznaky jako: bolest nebo zánět kloubů, zánět žil, neobvyklé podlitiny, kožní vyrážky a otok, kopřivka, přecitlivělost kůže na slunce, horečka, zčervenání, dušnost (problémy s dýcháním) a pocit nepohody, příznaky onemocnění podobné příznakům tzv lupusu (včetně vyrážky, kloubních poruch a ovlivnění bílých krvinek)
- křeče nebo bolestivé, citlivé nebo slabé svaly, přetržení svalu – to může být známkou zánětu svalu nebo jeho rozpadu, který může způsobit poškození ledvin nebo dokonce úmrtí,
- bolest břicha – ta může být známkou zánětu slinivky břišní (pankreatitidy),
- bolest na hrudi a pocit dušnosti – to mohou být známky krevní sraženiny v plicích (plicní embolie),

- bolest, zarudnutí nebo otok dolních končetin – to mohou být známky krevní sraženiny v dolní končetině (hluboká žilní trombóza),
- zežloutnutí kůže a bělma očí (žloutenka) nebo zvýšení jaterních enzymů – to mohou být známky zánětu jater (hepatitida a selhání jater),
- zvýšenou citlivost kůže na sluneční světlo, opalovací lampy a solária
- vyrážka, která se může vyskytnout na kůži nebo boláky v ústech (lichenoidní lékový výsev).

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše zmíněných nežádoucích účinků, přestaňte přípravek Cholib užívat a sdělte to okamžitě svému lékaři nebo jděte na pohotovost v nejbližší nemocnici – můžete potřebovat akutní lékařské ošetření.

Někteří pacienti měli při užívání přípravku Cholib, fenofibrátu nebo simvastatinu následující nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- zvýšení hladiny „kreatininu“ (látku vylučovanou ledvinami) v krvi
- zvýšení hladiny „homocysteinu“ v krvi (příliš mnoho této aminokyseliny v krvi je spojeno s vyšším rizikem onemocnění věnčitých tepen srdce, cévní mozkovou příhodou a periferní cévní chorobou, ačkoliv příčinná souvislost nebyla stanovena).

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- zvýšení počtu krevních destiček
- zvýšené hodnoty krevních testů jaterních funkcí (transaminázy)
- poruchy trávení (bolest žaludku, pocit na zvracení, zvracení, průjem a plynatost)
- infekce horních cest dýchacích.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- problémy se svaly
- žlučové kameny
- vyrážky, svědění, červené skvrny na kůži,
- bolest hlavy
- sexuální obtíže.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 osob):

- nízký počet červených krvinek (anémie)
- necitlivost nebo slabost rukou a nohou
- zmatenost
- pocit závratě
- pocit vyčerpání (astenie)
- zvýšená „urea“ – (tvoří se v ledvinách) – zjišťováno testy
- zvýšená „gamaglutamyltransferáza“ – (tvoří se v játrech) – zjišťováno testy
- zvýšená „alkalická fosfatáza“ – (tvořená žlučovým systémem) – zjišťováno testy
- zvýšená „kreatinfosfokináza“ – (tvoří se ve svalech) – zjišťováno testy
- pokles hemoglobinu (přenáší v krvi kyslík) a bílých krvinek – zjišťováno testy
- potíže se spaním
- špatná paměť nebo ztráta paměti
- vypadávání vlasů
- zácpa
- dyspepsie (trávicí obtíže)
- rozmazané vidění; postižení zraku.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 000 osob):

- gynekomastie (zvětšení prsů u mužů).

Následující nežádoucí účinky byly rovněž hlášeny, ale jejich četnost nelze z dostupných údajů určit (četnost není známa):

- závažná alergická kožní vyrážka s puchýři
- komplikace při žlučových kamenech, např. kolika způsobená kameny ve žlučovodu, infekce žlučodů nebo žlučníku
- diabetes mellitus (cukrovka)
- porucha erekce
- pocit deprese
- narušení spánku včetně nočních můr
- specifické plicní onemocnění s obtížemi při dýchání (tzv. intersticiální plicní onemocnění)
- svalová slabost, která přetrvává
- zvýšení „glykovaného hemoglobinu“ a hladin cukru v krvi – (ukazatelé kontroly hladiny cukru u diabetes mellitus) - zjišťováno testy
- myasthenia gravis (onemocnění způsobující celkovou slabost svalů, v některých případech včetně svalů používaných při dýchání). Oční forma myastenie (onemocnění způsobující slabost svalů oka). Poradte se se svým lékařem, pokud se u Vás objeví slabost horních či dolních končetin, která se zhoršuje po obdobích aktivity, dvojité vidění nebo pokles očních víček, potíže s polykáním nebo dušnost.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Cholib uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek Cholib po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Cholib obsahuje

Léčivými látkami jsou fenofibratum a simvastatinum. Jedna tableta obsahuje fenofibratum 145 mg a simvastatinum 40 mg.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, což znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety:

Butylhydroxyanisol (E320), monohydrát laktózy, natrium-lauryl-sulfát, předbobtnalý kukuřičný škrob, sodná sůl dokusátu, sacharóza, monohydrát kyseliny citronové (E330), hypromelóza (E464), krosповidon (E1202), magnesium-stearát (E572), silicifikovaná mikrokrystalická celulóza (získaná z mikrokrystalické celulózy a koloidního bezvodého oxidu křemičitého), kyselina askorbová (E300).

Potahová vrstva:

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), mastek (E553b), lecithin (získaný ze sójových bobů (E322)), xanthanová klovatina (E415), červený oxid železitý (E172).

Jak přípravek Cholib vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety jsou oválné, bikonvexní, světle hnědé barvy se zkosenými okraji a nápisem 145/20 na jedné straně. Velikost tablety je přibližně 19,3 x 9,3 mm a váha tablety je přibližně 840 mg.

Tablety se dodávají v papírových krabičkách s blistry obsahujícími 10, 30 nebo 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Norge

Viartis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 4455 400

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: + 43 1 416 2418

Česká republika

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

Italia

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

Polska

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

Danmark

Viartis ApS
Tlf. +45 28 11 69 32

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 22207700

Portugal

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

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: + 371 67 605 580

România

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

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH
Eesti filiaal
Tel: + 372 6363052

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 52 051 288

Slovenija

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

Ελλάδα

Viatris Hellas Ltd
Τηλ.: +30 2100 100 002

Luxembourg/Luxemburg

Viatris
Tel/Tél: + 32 2 658 6100

Slovenská republika

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

España

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

Magyarország

Viatris Healthcare Kft
Tel: +36 1 465 2100

Suomi/Finland

Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

France

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

Malta

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

Sverige

Viatris AB
Tel: +46 8 630 19 00

Hrvatska

Viatris Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována :

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.