

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cholib 145 mg/20 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Un comprimat filmat conține fenofibrat 145 mg și simvastatină 20 mg.

### Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Un comprimat filmat conține lactoză 160,1 mg (sub formă de monohidrat), zaharoză 145 mg, lecitină 0,7 mg (derivată din boabe de soia (E322)) și galben amurg 0,17 mg FCF (E110).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimate filmate (comprimate).

Comprimat filmat oval, biconvex, de culoare arămie, cu margini rotunjite și având marcat 145/20 pe o față. Dimensiunile comprimatului sunt aproximativ 19.3 x 9.3 mm, iar greutatea este aproximativ 734 mg.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Cholib este indicat ca terapie adjuvantă la regimul alimentar și exercițiu fizic la pacienții adulți cu risc cardiovascular crescut, cu dislipidemie mixtă, pentru a reduce valoarea trigliceridelor și a crește valoarea HDL- C atunci când nivelul LDL- C este controlat adecvat prin doza corespunzătoare de simvastatină în monoterapie.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Cauzele secundare de hiperlipidemie, de exemplu: diabetul zaharat de tip 2 netratat, hipotiroidismul, sindromul nefrotic, disproteinemia, boala hepatică obstructivă, tratamentul farmacologic (de exemplu estrogeni administrați oral), alcoolismul trebuie tratate în mod adecvat înainte de a fi luată în considerare terapia cu Cholib, iar pacienții trebuie să adopte un regim standard de reducere a colesterolului și trigliceridelor, care va trebui continuat pe parcursul tratamentului.

### Doze

Doza recomandată este de un comprimat pe zi. Trebuie evitat suc de grepfrut (vezi pct. 4.5).

Răspunsul la tratament trebuie monitorizat prin determinarea valorilor lipidelor serice (colesterol total (TC), LDL- C, trigliceride (TG)).

### *Vârstnici ( $\geq 65$ ani)*

Nu este necesară ajustarea dozei. Este recomandată administrarea dozei uzuale, cu excepția pacienților cu funcție renală scăzută, cu o rată estimată a filtrării glomerulare  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> cazuri în care Cholib este contraindicat (vezi pct. 4.3).

### *Pacienți cu insuficiență renală*

Cholib este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, a căror rată estimată de filtrare glomerulară este  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vezi pct. 4.3).

Cholib trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență renală ușoară, a căror rată estimată de filtrare glomerulară este cuprinsă între 60 și 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vezi pct. 4.4).

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Cholib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică și, Prin urmare prin urmare, este contraindicat la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.3).

#### *Copii și adolescenți*

Cholib este contraindicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. (vezi pct. 4.3).

#### Tratament concomitent

La pacienții la care se administrează medicamente care conțin elbivir sau grazoprevir concomitent cu Cholib, doza de simvastatină nu trebuie să depășească 20 mg/zi. (Vezi pct. 4.4 și 4.5).

#### Mod de administrare

Fiecare comprimat trebuie înghițit întreg cu un pahar cu apă. Comprimatele filmate nu trebuie sfărâmate sau mestecate. Pot fi administrate cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active, alune, soia sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (vezi și pct. 4.4)
- Reacții fotoalergice sau fototoxice cunoscute în timpul tratamentului cu fibrati sau ketoprofen
- Boală hepatică activă sau creșteri persistente, inexplicabile, ale transaminazelor serice
- Afecțiuni cunoscute ale vezicii biliare
- Pancreatită cronică sau acută, cu excepția pancreatitei acute determinate de hipertrigliceridemia severă
- Insuficiență renală moderată sau severă (rată de filtrare glomerulară estimată < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Administrarea concomitentă de inhibitori potenți ai CYP3A4 (agenți care cresc ASC de aproximativ 5 ori sau mai mult) [de exemplu, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibitori ai proteazelor HIV (de exemplu, nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicină, claritromicină, telitromicină, nefazodonă și medicamente care conțin cobicistat] (vezi pct. 4.4 și 4.5)
- Administrarea concomitentă de gemfibrozil, ciclosporină sau danazol (vezi și pct. 4.4 și 4.5)
- Administrare concomitentă de glecaprevir/pibrentasvir (vezi pct. 4.5)
- Copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani)
- Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6)
- Antecedente personale de miopatie și/sau rabdomioliză asociate administrării de statine și/sau fibrati sau creșteri confirmate ale valorii creatinfosfokinazei de peste 5 ori limita superioară a normalului (LSN) în timpul tratamentului anterior cu statine (vezi pct. 4.4).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Sistemul muscular

După administrarea medicamentelor care scad nivelul lipidelor, cum sunt fibratii și statinele, a fost raportată toxicitatea musculaturii scheletice, inclusiv cazuri rare de rabdomioliză cu sau fără insuficiență renală. Este cunoscut faptul că riscul de miopatie asociată administrării de statine și fibrati este legat de doza fiecărui component și de natura fibratului.

#### *Funcție redusă a proteinelor transportoare*

Funcția redusă a proteinelor transportoare hepatice OATP poate crește expunerea sistemică la simvastatină și crește riscul de miopatie și rabdomioliză. Funcția redusă poate apărea ca urmare a

inhibării determinate de interacțiuni dintre medicamente (de exemplu, ciclosporina) sau la pacienții care sunt purtători ai genotipului SLCO1B1 c.521T>C.

Pacienții purtători ai alelei SLCO1B1 (c.521T>C) care codifică o proteină OATP1B1 mai puțin activă, au o expunere sistemică la simvastatină crescută și un risc crescut de miopatie. Riscul de miopatie asociat cu utilizarea de doze mari de simvastatină (80 mg) este, în general, de aproximativ 1 %, fără testare genetică. Pe baza rezultatelor studiului SEARCH, purtătorii alelei homozigote C (denumiți și CC) tratați cu doza de 80 mg au avut un risc de miopatie de 15% în decursul unui an, în timp ce riscul purtătorilor alelei heterozigote C (CT) a fost de 1,5%. Riscul corespunzător este de 0,3% la pacienții care au cel mai comun genotip (TT) (vezi pct. 5.2).

#### *Miopatie necrotizantă mediată imun (MNMI)*

Au fost raportate cazuri rare de miopatie necrotizantă mediată imun (MNMI), o miopatie autoimună, asociate cu utilizarea de statine. MNMI este caracterizată prin: slăbiciune a musculaturii proximale și o concentrație plasmatică crescută a creatinkinazei, care persistă în ciuda întreruperii tratamentului cu statine; anticorpi anti HMG-CoA reductază pozitivi; biopsie musculară care arată prezența miopatiei necrotizante; și ameliorare cu imunosupresoare. Poate fi necesară testarea suplimentară neuromusculară și serologică. Poate fi necesar tratamentul cu imunosupresoare. Riscul de MNMI trebuie luat în considerare cu atenție înainte de inițierea tratamentului cu o altă statină. Dacă este inițiat tratamentul cu o altă statină, trebuie monitorizate semnele și simptomele de MNMI.

#### *Măsuri pentru reducerea riscului de miopatie determinată de interacțiunile dintre medicamente*

Riscul de afectare musculară poate crește în cazul în care Cholib este administrat concomitent cu fibrați, statine, niacină, acid fusidic sau alte substanțe specifice (pentru interacțiuni specifice vezi pct 4.5). Medicii care intenționează să administreze Cholib împreună cu niacina (acid nicotinic) în doze care modifică concentrațiile lipidelor ( $\geq 1$  g/zi) sau împreună cu medicamente ce conțin niacin, trebuie să evalueze cu grijă potențialele beneficii și riscuri și să monitorizeze cu atenție pacienții pentru a descoperi eventualele semne și simptome de dureri musculare, sensibilitate sau slăbiciune, în special în timpul primelor luni de tratament și atunci când doza unuia dintre medicamente este crescută.

Riscul apariției miopatiei și rabdomiolizei este semnificativ crescut prin utilizarea concomitentă de simvastatină cu inhibitori potenți ai (CYP) izoforma 3A4 (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Simvastatina este un substrat al transportorului de eflux al proteinei rezistente la cancer de sân (BCRP). Administrarea concomitentă de medicamente care sunt inhibitorii ale BCRP (de exemplu, elbasvir și grazoprevir) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de simvastatină și creșterea riscului de miopatie; prin urmare, trebuie luată în considerare o ajustare a dozei de simvastatină în funcție de doza prescrisă. Administrarea concomitentă de elbasvir și grazoprevir cu simvastatină nu a fost studiată; cu toate acestea, doza de simvastatină nu trebuie să depășească 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care conțin elbasvir sau grazoprevir (vezi pct. 4.5).

Riscul de miopatie este crescut de concentrațiile plasmatice ridicate ale activității inhibitoare a HMG-CoA reductazei (adică concentrații plasmatice crescute ale simvastatinei și ale simvastatinei acide), care pot fi cauzate, în parte, interacțiunii medicamentelor care interferează cu metabolismul simvastatinei și/sau căile de transport (vezi pct. 4.5).

Cholib nu trebuie administrat concomitent cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (unele cu evoluție letală) la pacienții care au utilizat tratament concomitent cu statină și acid fusidic (vezi pct. 4.5). În cazul pacienților pentru care se consideră că utilizarea acidului fusidic este esențială, tratamentul cu statină trebuie întrerupt pe durata administrării acidului fusidic. Pacientul trebuie sfătuit să solicite imediat asistență medicală în cazul în care apar simptome de slăbiciune musculară, durere sau sensibilitate.

Tratamentul cu statină trebuie reintrodus la șapte zile după ultima doză de acid fusidic. În cazurile excepționale în care este necesar tratamentul de lungă durată cu acid fusidic, de exemplu în tratamentul infecțiilor severe, administrarea concomitentă a Cholib și acidului fusidic trebuie luată în considerare pentru fiecare caz în parte și sub strictă supraveghere medicală.

#### *Determinarea creatinkinazei*

Creatinkinaza nu trebuie determinată după un exercițiu fizic intens sau în prezența unei cauze evidente care ar putea determina creșterea valorii creatinkinazei, deoarece aceasta ar îngreuna interpretarea rezultatelor. Dacă valoarea creatinkinazei este semnificativ crescută în momentul de referință (> 5 ori limita superioară a normalului- LSN), valorile acesteia trebuie confirmate din nou după 5 - 7 zile.

#### *Înainte de începerea tratamentului*

Toți pacienții la care se inițiază tratamentul sau cei la care dozele de simvastatină sunt crescute trebuie avertizați de riscurile miopatiei și trebuie sfătuiți să raporteze imediat orice durere, sensibilitate sau slăbiciune musculară inexplicabilă.

Este necesară precauție la pacienții cu factori predispozanți de rabdomioliză. Pentru a stabili o valoare de referință, nivelul creatinkinazei trebuie determinat înainte de începerea tratamentului în următoarele cazuri:

- Vârstnici  $\geq 65$  ani
- Sexul feminin
- Insuficiență renală
- Hipotiroidism netratat
- Hipoalbuminemie
- Antecedente personale sau heredocolaterale de afecțiuni musculare ereditare
- Antecedente personale de afectare musculară în urma tratamentului cu statine sau fibrati
- Consum crescut de alcool etilic

În aceste situații, trebuie evaluat riscul tratamentului în raport cu posibilele beneficii; este recomandată monitorizarea clinică.

Pentru a stabili o valoare de referință, se recomandă determinarea valorii creatinfosfokinazei și monitorizarea clinică.

În cazul în care pacientul a manifestat o afecțiune musculară determinată de tratamentul cu un fibrat sau cu o statină, tratamentul cu un alt compus din aceeași clasă trebuie inițiat cu precauție. Dacă valoarea creatinkinazei este semnificativ crescută în momentul de referință (> 5 ori LSN), nu trebuie inițiat tratamentul.

În cazul în care se suspectează o miopatie din orice alt motiv, tratamentul trebuie întrerupt.

Tratamentul cu Cholib trebuie întrerupt temporar pentru câteva zile înainte de o intervenție chirurgicală majoră și în cazul unei afecțiuni medicale sau chirurgicale majore.

#### Afecțiuni hepatice

La unii pacienți tratați cu simvastatină sau fenofibrat au fost raportate creșteri ale valorilor transaminazelor. În majoritatea cazurilor, aceste creșteri au fost tranzitorii, minore și asimptomatice, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

Valorile transaminazelor trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului, la fiecare 3 luni în primele 12 luni de tratament și periodic după aceea. În cazul pacienților la care valorile transaminazelor cresc trebuie o atenție sporită, iar tratamentul trebuie întrerupt dacă valorile aspartat aminotransferazei (AST), cunoscută și sub denumirea de transaminaza glutamil oxaloacetică serică (SGOT), și ale alanin aminotransferazei (ALT), cunoscută și sub denumirea de transaminaza glutamil piruvică serică (SGPT), cresc de mai mult de 3 ori decât limita superioară a normalului.

Când apar simptome care indică o hepatită (de exemplu: icter, prurit) și diagnosticul este confirmat prin teste de laborator, tratamentul cu Cholib trebuie întrerupt.

Cholib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care consumă cantități substanțiale de alcool etilic.

#### Pancreatita

S-au raportat cazuri de pancreatită la pacienții în tratament cu fenofibrat (vezi pct. 4.3 și 4.8). Dezvoltarea acestei afecțiuni ar putea reprezenta un eșec al tratamentului la pacienții cu hipertrigliceridemie severă, o creștere indusă a enzimelor pancreatice sau un fenomen secundar mediat prin formarea de calculi sau noroi în tractul biliar cu obstrucția canalului biliar comun.

#### Funcția renală

Cholib este contraindicat în insuficiența renală moderată sau severă (vezi pct. 4.3).

Cholib trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență renală ușoară, a căror rată estimată de filtrare glomerulară este cuprinsă între 60 și 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vezi pct. 4.2).

Au fost raportate creșteri reversibile ale creatininei serice la pacienții aflați în tratament cu fenofibrat în monoterapie sau în asociere cu statine. Creșterile creatininei serice au fost în general stabile în timp, fără a demonstra o creștere continuă a creatininei serice asociată cu terapia de lungă durată și cu tendința de a reveni la valorile de referință după întreruperea tratamentului.

În timpul studiilor clinice, la 10% dintre pacienți s-a constatat o creștere a creatininei mai mare de 30 μmol/l comparativ cu valoarea de referință asociată cu administrarea concomitentă a fenofibratului și simvastatinei versus 4,4% la pacienții aflați în tratament cu statină în monoterapie. La 0,3% dintre pacienții care au primit tratament combinat s-a constatat o creștere semnificativă clinic a creatininei la valori > 200 μmol/l.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care valoarea creatininei crește peste 50% față de limita superioară a normalului. Se recomandă determinarea valorilor creatininei în primele 3 luni după inițierea tratamentului și periodic după aceea.

#### Boală pulmonară interstițială

Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială asociată tratamentului cu anumite statine și fenofibrat, în special tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.8). Simptomele la prezentare pot include: dispnee, tuse neproductivă și deteriorarea stării generale (fatigabilitate, scădere ponderală și febră). În cazul în care se suspectează că un pacient a dezvoltat boală pulmonară interstițială, tratamentul cu Cholib trebuie întrerupt.

#### Diabet zaharat

Anumite dovezi sugerează că statinele ca și clasă cresc glicemia și, la unii pacienți cu risc înalt de a dezvolta diabet, pot determina o hiperglicemie care să necesite tratament pentru diabet. Cu toate acestea, riscul este depășit de scăderea riscului vascular determinat de tratamentul cu statine și, prin urmare, nu ar trebui să fie un motiv de întrerupere a tratamentului cu statine. Pacienții cu risc (glicemie a jeun între 5,6 și 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, trigliceride crescute, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați clinic și biochimic, conform ghidurilor naționale.

#### Evenimente tromboembolice venoase

În studiul FIELD, s-a raportat o creștere semnificativă statistic a incidenței embolismului pulmonar (0,7% în grupul placebo versus 1,1% în grupul cu fenofibrat; p=0,022) și o creștere nesemnificativă statistic a trombozei venoase profunde (placebo 1,0% 48/4900 pacienți) versus fenofibrat 1,4% (67/4895); p=0,074. Riscul crescut al apariției evenimentelor trombotice venoase poate fi legat de nivelul crescut de homocisteină, un factor de risc pentru tromboză și de alți factori neidentificați. Semnificația clinică nu este clară. Prin urmare, este necesară precauție la pacienții cu antecedente de embolism pulmonar.

### Miastenia gravis

În câteva cazuri s-a raportat că statinele induc de novo sau agravează miastenia gravis sau miastenia oculară preexistentă (vezi punctul 4.8). Cholib trebuie întrerupt în cazul agravării simptomelor. S-au raportat recurențe în cazul în care s-a (re)administrat aceeași statină sau una diferită.

### Excipienți

Deoarece acest medicament conține lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză - galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Deoarece acest medicament conține zahăr, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică, practic, „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține galben amurg FCF (E110) care poate determina reacții alergice.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu Cholib.

### Interacțiuni relevante pentru monoterapii

#### *Inhibitorii CYP 3A4*

Simvastatina este un substrat al citocromului P450 3A4.

La interacțiunile potențiale cu inhibitorii HMG-CoA reductazei pot contribui mecanisme multiple. Medicamentele sau produsele pe bază de plante care inhibă anumite enzime (de exemplu, CYP3A4) și/sau căi de transport (de exemplu, OATP1B) pot crește concentrațiile plasmatice de simvastatină și simvastatină acidă și pot cauza un risc crescut de miopatie/rabdomioliză.

Inhibitorii potenți ai citocromului P450 izoforma 3A4 cresc riscul miopatiei și rabdomiolizei prin creșterea concentrației plasmatice și activității inhibitorii a HMG-CoA reductazei în timpul tratamentului cu simvastatină. Acești inhibitori includ itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicină, claritromicină, telitromicină, inhibitori ai proteazelor HIV (de exemplu nelfinavir), cobicistat și nefazodonă.

Asocierea tratamentului cu itraconazol, ketoconazol, posaconazol, inhibitori ai proteazelor HIV (de exemplu nelfinavir), cobicistat, eritromicină, claritromicină, telitromicină și nefazodonă este contraindicată (vezi pct. 4.3). Dacă tratamentul cu itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicină, claritromicină sau telitromicină este obligatoriu, administrarea Cholib trebuie întreruptă în decursul tratamentului. Asocierea Cholib cu alți inhibitori mai puțin potenți ai CYP 3A4 trebuie efectuată cu precauție: fluconazol, verapamil sau diltiazem (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Consultați informațiile de prescriere ale tuturor medicamentelor utilizate concomitent pentru a obține informații suplimentare despre potențialele interacțiuni cu simvastatina și/sau despre potențialul de modificare a enzimelor sau a transportorilor și posibile ajustări ale dozei și schemei de administrare.

#### *Danazol*

Riscul apariției miopatiei și rabdomiolizei este crescut prin administrarea concomitentă de simvastatină cu danazol. Doza de simvastatină nu trebuie să depășească 10 mg pe zi la pacienții în tratament cu danazol. Prin urmare, administrarea concomitentă a Cholib cu danazol este contraindicată (vezi pct. 4.3).

#### *Ciclosporină*

Riscul apariției miopatiei/rabdomiolizei este semnificativ crescut prin administrarea concomitentă

de simvastatină cu ciclosporină. Cu toate că mecanismul nu este înțeles pe deplin, s-a demonstrat că ciclosporina crește expunerea plasmatică (ASC) la acidul simvastatinic, probabil în parte din cauza inhibiției CYP 3A4 și transportorului OATP-1B1. Deoarece doza de simvastatină nu trebuie să depășească 10 mg pe zi la pacienții aflați în tratament cu ciclosporină, administrarea concomitentă a Cholib cu ciclosporină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

#### *Amiodaronă, amlodipină, diltiazem și verapamil*

Riscul apariției miopatiei și rabdomiolizei este crescut prin utilizarea concomitentă de simvastatină 40 mg pe zi cu amiodaronă, amlodipină, diltiazem sau verapamil.

Într-un studiu clinic, miopia a fost raportată la 6% dintre pacienții tratați cu simvastatină 80 mg și amiodaronă, versus 0,4% la pacienții în tratament numai cu simvastatină 80 mg.

Administrarea concomitentă de amlodipină și simvastatină a determinat o creștere de 1,6 ori a expunerii la acid simvastatinic.

Administrarea concomitentă de diltiazem și simvastatină a determinat o creștere de 2,7 ori a expunerii la acid simvastatinic, probabil din cauza inhibiției CYP 3A4.

Administrarea concomitentă de verapamil și simvastatină a determinat o creștere de 2,3 ori a expunerii plasmatică la acid simvastatinic, probabil parțial din cauza inhibiției CYP 3A4.

Prin urmare, doza de Cholib nu trebuie să depășească 145 mg/20 mg pe zi la pacienții în tratament cu amiodaronă, amlodipină, diltiazem sau verapamil.

#### *Inhibitori ai proteinei rezistente la cancer de sân (BCRP)*

Administrarea concomitentă a medicamentelor care sunt inhibitori ai BCRP, inclusiv medicamente care conțin elbasvir sau grazoprevir, poate determina creșterea concentrațiilor plasmatică de simvastatină și un risc crescut de miopatie (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### *Alte statine și fibrati*

Gemfibrozil crește ASC a acidului simvastatinic de 1,9 ori, posibil datorită inhibiției căii de glucuronidare. Riscul apariției miopatiei și rabdomiolizei este semnificativ crescut prin administrarea concomitentă de simvastatină cu gemfibrozil. De asemenea, riscul apariției rabdomiolizei este crescut la pacienții care primesc concomitent un tratament cu alți fibrati sau statine. Prin urmare, administrarea concomitentă a Cholib cu gemfibrozil, alți fibrati sau statine este contraindicată (vezi pct. 4.3).

#### *Niacin (acid nicotinic)*

Cazuri de miopatie/rabdomioliză au fost asociate cu administrarea concomitentă de statine și niacin (acid nicotinic) în doze care modifică concentrațiile lipidelor ( $\geq 1$  g/zi), cunoscut fiind faptul că niacinul și statinele pot determina miopatie atunci când sunt administrate în monoterapie.

Medicii care intenționează să administreze Cholib împreună cu niacin (acid nicotinic) în doze care modifică concentrațiile lipidelor ( $\geq 1$  g/zi) sau împreună cu medicamente care conțin niacin, trebuie să evalueze cu grijă potențialele beneficii și riscuri și să monitorizeze cu atenție pacienții pentru a descoperi eventualele semne și simptome de dureri musculare, sensibilitate sau slăbiciune, în special în timpul primelor luni de tratament și atunci când doza unuia dintre medicamente este crescută.

#### *Acid fusidic*

Riscul apariției miopatiei, inclusiv a rabdomiolizei, poate fi crescut prin administrarea concomitentă a acidului fusidic sistemic cu statine. Administrarea concomitentă a acestei asocieri poate determina concentrații plasmatică crescute ale ambelor medicamente. Mecanismul de interacțiune (farmacodinamic, farmacocinetic sau ambele) este încă necunoscut. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (unele cu evoluție letală) la pacienții care au utilizat această asocieri.

Dacă este necesar tratamentul cu acid fusidic, tratamentul cu Cholib trebuie întrerupt pe durata administrării acidului fusidic. Vezi și pct. 4.4.



### *Sucul de grepfrut*

Sucul de grepfrut inhibă CYP 3A4. Ingestia concomitentă de suc de grepfrut în cantități mari (peste 1 litru pe zi) și simvastatină a determinat o creștere de 7 ori a expunerii plasmatice la acid simvastatinic. Ingestia a 240 ml suc de grepfrut dimineața și administrarea de simvastatină seara a determinat, de asemenea, o creștere de 1,9 ori a expunerii plasmatice la acid simvastatinic. Din acest motiv, ingestia sucului de grepfrut în timpul tratamentului cu Cholib trebuie evitată.

### *Colchicină*

Au existat raportări de miopatie și rabdomioliză asociate cu administrarea concomitentă de simvastatină și colchicină la pacienții cu insuficiență renală. Prin urmare, este recomandată monitorizarea atentă a pacienților care utilizează colchicină și Cholib.

### *Antagoniști de vitamina K*

Fenofibratul și simvastatina cresc efectele antagoniștilor vitaminei K și pot crește riscul de sângerare. Se recomandă reducerea cu aproximativ o treime a dozei acestor anticoagulanți orali la începutul tratamentului și apoi ajustarea treptată a acesteia, dacă este necesar, în funcție de monitorizarea INR (Raportul Internațional Normalizat). INR trebuie determinat înainte de începerea tratamentului cu Cholib și suficient de frecvent la începutul terapiei pentru a se asigura că nu apare o modificare semnificativă a INR. După ce s-a remarcat o stabilizare a INR-ului, acesta poate fi monitorizat la intervalele recomandate în mod obișnuit pacienților aflați în tratament cu anticoagulanți orali. Dacă doza de Cholib este modificată sau administrarea întreruptă, trebuie repetată aceeași procedură. Tratamentul cu Cholib nu a fost asociat cu sângerări la pacienții care nu utilizează anticoagulanți.

### *Glitazone*

Au fost raportate câteva cazuri de reducere reversibilă paradoxală a HDL- C în timpul administrării concomitente de fenofibrat și glitazone. Prin urmare, se recomandă monitorizarea HDL- C în cazul administrării concomitente a Cholib cu o glitazonă și oprirea administrării unuia dintre cele două medicamente în cazul în care valoarea HDL- C este prea mică.

### *Rifampicină*

Deoarece rifampicina este un inductor potent al CYP 3A4 care interferează cu metabolismul simvastatinei, în cazul pacienților care se află sub tratament de lungă durată cu rifampicină (de exemplu pentru tratamentul tuberculozei) poate apărea o pierdere a eficacității simvastatinei. La voluntarii sănătoși, expunerea plasmatică la acidul simvastatinic a fost redusă cu 93% din cauza administrării concomitente a rifampicinei.

### Efecte asupra farmacocineticii altor medicamente

Fenofibratul și simvastatina nu sunt inhibitori sau inductori ai CYP 3A4. Prin urmare, nu se estimează că Cholib va afecta concentrațiile plasmatice ale substanțelor metabolizate prin intermediul CYP 3A4.

Fenofibratul și simvastatina nu sunt inhibitori ai CYP 2D6, CYP 2E1 sau CYP 1A2. Fenofibratul este un inhibitor ușor până la moderat al CYP 2C9 și un inhibitor slab al CYP 2C19 și CYP 2A6.

Pacienții care utilizează un tratament combinat cu Cholib și medicamente metabolizate de CYP 2C19, CYP 2A6 și, în special, CYP 2C9 cu un indice terapeutic îngust trebuie monitorizați cu atenție și, dacă este necesar, se recomandă ajustarea dozelor acestor medicamente.

### Interacțiunea dintre simvastatină și fenofibrat

Efectele administrării repetate de fenofibrat asupra farmacocineticii unei singure doze sau dozelor multiple de simvastatină au fost investigate în două studii mici (n=12), urmate de un studiu mai mare (n= 85) la subiecți sănătoși.

Într-un studiu, ASC a acidului simvastatinic (ASV), un metabolit major al simvastatinei, a fost redusă cu 42% (90% ÎI 24%-56%) atunci când o singură doză de 40 mg simvastatină a fost asociată cu administrarea repetată de fenofibrat 160 mg. În celălalt studiu [Bergman și colab., 2004], administrarea concomitentă repetată de simvastatină 80 mg și fenofibrat 160 mg a dus la o reducere a

ASC a acidului simvastatinic cu 36% (90% Î 30%-42%). În studiul mai mare s-a observat o reducere cu 21% (90% Î 14%-27%) a ASC a acidului simvastatinic după administrarea concomitentă repetată de simvastatină 40 mg și fenofibrat 145 mg seara. Acest rezultat nu diferă semnificativ față de reducerea cu 29% (90% Î 22%-35%) a ASC a acidului simvastatinic observată atunci când administrarea concomitentă s-a făcut la un interval de 12 ore: simvastatină 40 mg seara și fenofibrat 145 mg dimineața.

Nu a fost investigat dacă fenofibratul are efect asupra altui metabolit activ al simvastatinei.

Mecanismul exact de interacțiune nu este cunoscut. Din datele clinice disponibile, efectul reducerii LDL- C nu a fost considerat a fi semnificativ diferit față de monoterapia cu simvastatină atunci când s-a urmărit valoarea LDL- C în momentul inițierii tratamentului.

Administrarea repetată de simvastatină 40 sau 80 mg, cea mai mare doză înregistrată, nu a afectat nivelul plasmatic al acidului fenofibric la starea de echilibru.

Recomandările de prescriere pentru substanțele care interacționează sunt prezentate în tabelul de mai jos (vezi și pct. 4.2 și 4.3).

Substanțe care interacționează	Recomandări de prescriere
Inhibitori potenți ai CYP 3A4: Itraconazol Ketoconazol Fluconazol Posaconazol Eritromicină Claritromicină Telitromicină Inhibitori de protează HIV (de exemplu nelfinavir) Nefazodonă Cobicistat	Contraindicat cu Cholib
Danazol Ciclosporină	Contraindicat cu Cholib
Gemfibrozil, Alte statine și fibrati	Contraindicat cu Cholib
Amiodaronă Verapamil Diltiazem Amlodipină	A nu se depăși o doză de Cholib 145 mg/20 mg pe zi, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile
Elbasvir Grazoprevir	Nu depășiți Cholib 145 mg/20 mg pe zi
Glecaprevir Pibrentasvir	Contraindicat cu Cholib
Niacin (acid nicotinic) $\geq 1$ g/zi	A se evita administrarea împreună cu Cholib, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile A se monitoriza pacienții pentru a descoperi eventualele semne și simptome de durere, sensibilitate sau slăbiciune musculară
Acid fusidic	Pacienții trebuie monitorizați cu atenție. Poate fi luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu Cholib
Sucul de grepfrut	A se evita în timpul tratamentului cu Cholib
Antagoniști de vitamina K	A se ajusta doza acestor anticoagulante orale în conformitate cu monitorizarea INR
Glitazone	A se monitoriza valorile HDL- C și opri administrarea unuia dintre cele două medicamente (glitazonă sau Cholib) dacă valoarea HDL- C este prea mică

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

#### *Cholib*

Deoarece simvastatina este contraindicată în timpul sarcinii (vezi mai jos), Cholib este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct 4.3).

#### *Fenofibrat*

Nu există date adecvate privind utilizarea fenofibratului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra embrionului la doze cuprinse în intervalul de toxicitate maternă (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Prin urmare, fenofibratul trebuie utilizat în timpul sarcinii numai după o evaluare atentă a raportului benefic/risc.

#### *Simvastatină*

Simvastatina este contraindicată în timpul sarcinii. Siguranța la femeile gravide nu a fost stabilită. Tratamentul mamei cu simvastatină poate reduce nivelul fetal al mevalonatului, care este un precursor al biosintezei colesterolului. Din aceste motive, simvastatina nu trebuie utilizată la femeile gravide, la cele care intenționează să rămână gravide sau care cred că ar putea fi gravide. Tratamentul cu simvastatină trebuie întrerupt pe durata sarcinii sau până când se determină că femeia nu este gravidă.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă fenofibratul, simvastatina și/sau metaboliții acestora sunt excretați în laptele matern. Prin urmare, Cholib este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

### Fertilitatea

La animale s-au observat efecte reversibile asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

Nu există date clinice referitoare la fertilitate după utilizarea Cholib.

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Fenofibratul nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Din experiența după punerea pe piață a simvastatinei a fost raportată rareori amețeală. Această reacție adversă trebuie luată în considerare la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor în perioada tratamentului cu Cholib.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la medicament (RAM) în timpul tratamentului cu Cholib sunt creșterea creatininei serice, infecții ale tractului respirator superior, creșterea numărului de trombocite, gastroenterite și creșterea alaninaminotransferazei.

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Pe parcursul a patru studii clinice dublu-orb cu o durată de 24 săptămâni, 1237 de pacienți au utilizat tratament combinat cu fenofibrat și simvastatină. Într-un eșantion de analiză a acestor patru studii, rata de întrerupere determinate de reacțiile adverse la tratament a fost de 5,0% (51 subiecți din 1012) după 12 săptămâni de tratament cu fenofibrat și simvastatină 145 mg/20 mg pe zi și 1,8% (4 subiecți din 225) după 12 săptămâni de tratament cu fenofibrat și simvastatină 145 mg/40 mg pe zi.

Reacțiile adverse la tratament raportate la pacienții care au utilizat tratament concomitent cu fenofibrat și simvastatină sunt enumerate mai jos, pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Reacțiile adverse ale Cholib sunt în conformitate cu cele cunoscute pentru cele două substanțe active: fenofibrat și simvastatină.

Frecvența reacțiilor adverse este clasificată astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacții adverse observate la administrarea concomitentă a fenofibratului și simvastatinei (Cholib)

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
<b>Infecții și infestări</b>	Infecții ale tractului respirator superior, gastroenterită	frecvente
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Creșterea numărului de trombocite	frecvente
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Creșterea alaninaminotransferazei	frecvente
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Dermatită și eczemă	mai puțin frecvente
<b>Investigații diagnostice</b>	Creatinină serică crescută (vezi pct. 4.3 și 4.4)	foarte frecvente

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Creatinina serică crescută: la 10% dintre pacienți s-a constatat o creștere a creatininei mai mare de 30  $\mu\text{mol/l}$  comparativ cu valoarea de referință asociată cu administrarea concomitentă a fenofibratului și simvastatinei versus 4,4% la pacienții la care s-a administrat statină în monoterapie. La 0,3% dintre pacienții care au utilizat tratament concomitent s-a constatat o creștere semnificativă clinic a creatininei la valori  $> 200 \mu\text{mol/l}$ .

#### Informații suplimentare referitoare la fiecare substanță activă din combinația de doze fixe

Reacții adverse suplimentare asociate cu utilizarea medicamentelor care conțin simvastatină sau fenofibrat, observate în studiile clinice și în experiența după punerea pe piață, care ar putea apărea în decursul tratamentului cu Cholib, sunt enumerate mai jos. Categoriile de frecvență sunt bazate pe informațiile disponibile în Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru simvastatină și fenofibrat, disponibile în UE.

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse (fenofibrat)	Reacții adverse (simvastatină)	Frecvență
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Scăderea valorii hemoglobinei Număr de leucocite scăzut		rare
		Anemie	rare
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Hipersensibilitate		rare
		Anafilaxie	foarte rare
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Diabet zaharat****	cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări psihice</b>		Insomnie	foarte rare
		Tulburări ale somnului, inclusiv coșmaruri, depresie	cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee		mai puțin frecvente
		Parestezii, amețeală, neuropatie periferică	rare
		Afectare a memoriei/Pierderea memoriei	rare
		Miastenia gravis	cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări oculare</b>		Vedere încețoșată, tulburări de vedere	rare

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse (fenofibrat)	Reacții adverse (simvastatină)	Frecvență
		Miastenie oculară	cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări vasculare</b>	Tromboembolism (embolism pulmonar, tromboză venoasă profundă)*		mai puțin frecvente
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		Boală pulmonară interstițială	cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Semne și simptome gastro-intestinale (dureri abdominale, greață, vărsături, diaree și flatulență)		frecvente
	Pancreatită*		mai puțin frecvente
		Constipație, dispepsie,	rare
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Transaminaze crescute		frecvente
	Litiază biliară		mai puțin frecvente
	Complicații ale litiazei biliare (de exemplu colecistită, colangită, colică biliară, etc.)		cu frecvență necunoscută
		Gamaglutamiltransferaza,	rare
		Hepatită/icter Insuficiență hepatică	foarte rare
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Reacții cutanate severe (de exemplu eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson, necroliză toxică epidermică etc.)		cu frecvență necunoscută
	Hipersensibilitate cutanată (de exemplu eritem, prurit și urticarie)		mai puțin frecvente
	Alopecie		rare
	Reacții de fotosensibilitate		rare
		Sindrom de hipersensibilitate ***	rare
		Erupții lichenoide induse de medicament	foarte rare
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Afecțiuni musculare (de ex. mialgie, miozită, spasme și slăbiciune musculară)		mai puțin frecvente
	Rabdomioliză cu sau fără insuficiență renală (vezi pct. 4.4),		rare
		Miopatie** Miopatie necrotizantă mediată imun (vezi pct. 4.4) Tendinopatie	rare  cu frecvență necunoscută
		Ruptură musculară	foarte rare
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	Disfuncție sexuală		mai puțin frecvente
		Disfuncție erectilă	cu frecvență necunoscută

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse (fenofibrat)	Reacții adverse (simvastatină)	Frecvență
		Ginecomastie	foarte rare
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Astenie	rare
<b>Investigații diagnostice</b>	Nivel crescut al homocisteinei serice (vezi pct. 4.4)*****		foarte frecvente
	Uree serică crescută		rare
		Nivel crescut al fosfatazei alcaline serice;	rare
		Nivel crescut al creatinfosfokinazei serice	rare
		Hemoglobină glicozilată crescută	cu frecvență necunoscută
		Glucoză serică crescută	cu frecvență necunoscută

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Pancreatita*

\* În studiul FIELD, un studiu randomizat controlat cu placebo, efectuat la 9795 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, a fost observată o creștere semnificativă statistic a cazurilor de pancreatită la pacienții la care s-a administrat fenofibrat, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (0,8% versus 0,5%;  $p = 0,031$ ).

##### *Tromboembolism*

\* În studiul FIELD, s-a raportat o creștere semnificativă statistic a incidenței embolismului pulmonar (0,7% [32/4900 pacienți] în grupul placebo comparativ cu 1,1% [53/4895 pacienți] în grupul cu fenofibrat;  $p=0,022$ ) și o creștere nesemnificativă statistic a trombozei venoase profunde (placebo: 1,0% [48/4900 pacienți] versus fenofibrat 1,4% [67/4895 pacienți];  $p=0,074$ ).

##### *Miopatie*

\*\*Într-un studiu clinic, miopatia a apărut frecvent la pacienții aflați în tratament cu simvastatină 80 mg/zi în comparație cu pacienții tratați cu 20 mg/zi (1,0% respectiv 0,02%).

##### *Sindrom de hipersensibilitate*

\*\*\* Un sindrom aparent de hipersensibilitate a fost raportat rareori, incluzând unele dintre următoarele caracteristici: angioedem, sindrom asemănător lupusului eritematos sistemic, polimialgie reumatică, dermatomiozită, vasculită, trombocitopenie, eozinofilie, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), artrită și artralgie, urticarie, fotosensibilitate, febră, înroșirea feței, dispnee și stare de rău.

##### *Diabet zaharat*

\*\*\*\* Diabet zaharat: Pacienții cu risc (glicemie á jeun între 5,6 și 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, trigliceride crescute, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați clinic și biochimic, conform ghidurilor naționale.

##### *Nivel crescut al homocisteinei serice*

\*\*\*\*\* În studiul FIELD, creșterea medie a valorii homocisteinei serice la pacienții tratați cu fenofibrat a fost de 6,5  $\mu\text{mol/l}$  și a fost reversibilă după întreruperea tratamentului cu fenofibrat.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului**

național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

## 4.9 Supradozaj

### *Cholib*

Nu este cunoscut un antidot specific. În cazul în care se suspectează un supradozaj, trebuie instituit tratament simptomatic și trebuie adoptate măsurile de susținere adecvate.

### *Fenofibrat*

S-au raportat numai cazuri extrem de rare de supradozaj cu fenofibrat. În majoritatea cazurilor, nu au fost raportate simptome de supradozaj. Fenofibratul nu poate fi eliminat prin hemodializă.

### *Simvastatină*

Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj cu simvastatină; doza maximă administrată a fost de 3,6 g. Toți pacienții și-au revenit fără sechele. Nu există un tratament specific în cazul unui supradozaj. În acest caz, trebuie adoptate măsuri simptomatice și de susținere.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Substanțe care modifică concentrația lipidelor, inhibitori de reductază HMG CoA în combinație cu alte substanțe care modifică concentrația lipidelor, codul ATC: C10BA04

#### Mecanism de acțiune

##### *Fenofibrat*

Fenofibratul este un derivat de acid fibric ale cărui efecte de modificare a concentrației lipidelor raportate la om sunt mediate prin intermediul activării receptorului activat de proliferare a peroxizomilor de tip alfa (PPAR $\alpha$ ).

Prin intermediul activării PPAR $\alpha$ , fenofibratul activează producerea lipoprotein lipazei și reduce producția apoproteinei CIII. Activarea PPAR $\alpha$  induce, de asemenea, o creștere a sintezei apoproteinelor AI și AII.

##### *Simvastatină*

Simvastatina, care este o lactonă inactivă, este hidrolizată în ficat până la forma activă corespunzătoare de acid betahidroxic, care are o activitate potentă de inhibare a HMG - CoA reductazei (3 hidroxi - 3 metilglutaril CoA reductază). Această enzimă catalizează conversia de HMG - CoA în mevalonat, o etapă precoce și limitantă de viteză în biosinteza colesterolului.

##### *Cholib:*

Cholib conține fenofibrat și simvastatină, care au moduri diferite de acțiune, așa cum a fost prezentat mai sus.

#### Efecte farmacodinamice

##### *Fenofibrat*

Studiile efectuate cu fenofibrat asupra fracțiilor lipoproteice au evidențiat scăderea valorilor LDL- C și a colesterolului VLDL (VLDL- C). Valoarea HDL- C este frecvent crescută. Valorile trigliceridelor LDL și VLDL sunt scăzute. Efectul global este o scădere a raportului dintre lipoproteinele cu densitate mică și foarte mică și lipoproteinele cu densitate mare.

Fenofibratul are, de asemenea, un efect uricazuric, care determină scăderea valorilor acidului uric cu aproximativ 25%

### *Simvastatină*

S-a demonstrat că simvastatina reduce concentrațiile de LDL- C normale sau crescute. LDL este alcătuit din proteine cu densitate foarte scăzută (VLDL) și este catabolizat predominant de receptorul LDL cu afinitate crescută. Mecanismul efectului de scădere a LDL- C al simvastatinei poate implica atât reducerea concentrației colesterolului VLDL (VLDL- C), cât și inducția receptorului LDL, conducând la o producție scăzută și la creșterea catabolismului LDL- C. Apolipoproteina B scade, de asemenea, substanțial în decursul tratamentului cu simvastatină. În plus, simvastatina crește moderat HDL- C și reduce TG plasmatic. Ca rezultat al acestor modificări, scad și rapoartele dintre colesterolul total supra HDL- C și LDL- C supra HDL- C.

### *Cholib*

Efectele simvastatinei și alte fenofibratului sunt complementare.

### Eficacitatea clinică și siguranța

### *Cholib*

În cadrul programului clinic au fost realizate patru studii clinice pivot. În total, 7583 subiecți cu dislipidemie mixtă au fost incluși într-o perioadă de probă de 6 săptămâni de tratament cu statine. Dintre aceștia, 2474 subiecți au fost randomizați pentru un tratament de 24 e săptămâni, la 1237 subiecți s-a administrat tratament concomitent cu fenofibrat și simvastatină și la 1230 s-a administrat statină în monoterapie, toate administrate seara.

Tipul și doza de statină utilizată:

		Săptămâna 0 la Săptămâna 12		Săptămâna 12 la Săptămâna 24	
Studi u	Perioada de 6 săptămâni de probă cu statină	Statină în monoterapie	Combinație fenofibrat/simvast atină	Statină în monoterapie	Combinație fenofibrat/simvast atină
0501	simvastatină 20 mg	simvastatină 40 mg	simvastatină 20 m g	simvastatină 40 mg	simvastatină 40 m g
0502	simvastatină 40 mg	simvastatină 40 mg	simvastatină 40 m g	simvastatină 40 mg	simvastatină 40 m g
0503	atorvastatină 10 mg	atorvastatină 10 mg	simvastatină 20 m g	atorvastatină 20 mg	simvastatină 40 m g
0504	pravastatină 40 mg	pravastatină 40 mg	simvastatină 20 m g	pravastatină 40 mg	simvastatină 40 m g

### *Cholib 145/40*

Studiul 0502 a evaluat o doză constantă a combinației fenofibrat-simvastatină comparativ cu statina pe perioada de 24 săptămâni a studiului dublu orb. Criteriul principal de eficacitate a fost superioritatea combinației fenofibrat 145 și simvastatină 40 mg comparativ cu simvastatină 40 mg asupra scăderii valorilor TG și LDL- C și creșterii valorilor HDL- C la 12 săptămâni.

Combinația de fenofibrat 145 mg și simvastatină 40 mg (F145/S40) a demonstrat superioritatea față de simvastatină 40 mg (S40) în scăderea TG și creșterea HDL- C la 12 și 24 săptămâni.

Combinația F145/S40 a demonstrat superioritatea față de S40 în scăderea valorii LDL- C numai la 24 de săptămâni, de la o reducere suplimentară nesemnificativă de 1,2% a LDL- C la 12 săptămâni la o reducere semnificativă statistic de 7,2% la 24 săptămâni.



<b>Modificări în procente ale valorilor TG, LDL- C și HDL- C față de valorile de referință la 12 și 24 săptămâni</b> <b>Analiza completă a probelor</b>				
<b>Parametru lipidic (mmol/l)</b>	<b>Feno 145+Simva 40 (N=221)</b>	<b>Simva 40 (N=219)</b>	<b>Comparație între tratamente*</b>	<b>Valoare P</b>
<b>După 12 săptămâni</b>	<b>Schimbare % medie (DS)</b>			
<b>TG</b>	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
<b>LDL- C</b>	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
<b>HDL- C</b>	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
<b>După 24 săptămâni</b>	<b>Schimbare % medie (DS)</b>			
<b>TG</b>	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
<b>LDL- C</b>	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
<b>HDL- C</b>	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

\*Comparația între tratamente constă în diferența dintre valorile medii LS pentru Feno 145 + Simva 40 și Simva 40, precum și ÎI de 95% corespunzător.

Rezultatele la 24 de săptămâni asupra parametrilor biologici monitorizați sunt prezentate în tabelul de mai jos.

F145/S40 a demonstrat o superioritate semnificativă statistic asupra tuturor parametrilor, cu excepția creșterii ApoA1.

<b>ANCOVA (analiza de covariație) a modificării procentuale a valorilor TC, non-HDL- C, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI și fibrinogenului față de valorile de referință la 24 de săptămâni – Analiza completă a probelor</b>					
<b>Parametru</b>	<b>Grup de tratament</b>	<b>N</b>	<b>Valori medii (DS)</b>	<b>Comparație între tratamente*</b>	<b>Valoare P</b>
<b>TC (mmol/l)</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-4,95 (18,59) 1,69 (20,45)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
<b>Non-HDL- C (mmol/l)</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-7,62 (23,94) 2,52 (26,42)	-10,33 (-14,94; -5,72 )	<0,001
<b>Apo AI (g/l)</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	5,79 (15,96) 4,02 (13,37)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084
<b>Apo B (g/l)</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-2,95 (21,88) 6,04 (26,29)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
<b>Apo B/Apo AI</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
<b>Fibrinogen* (g/l)</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

\*Comparația între tratamente constă în diferența dintre valorile medii LS pentru Feno 145 + Simva 40 și Simva 40, precum și ÎI de 95% corespunzător.

DS (deviație standard) a valorilor LS (cele mai mici pătrate)

### *Cholib 145/20*

Studiul 0501 a evaluat 2 doze diferite ale combinației fenofibrat-simvastatină, în comparație cu simvastatină 40 mg pe o perioadă de 24 săptămâni, dublu orb. Criteriul principal de eficacitate a fost superioritatea combinației comparativ cu fenofibrat 145 și simvastatină 20 mg comparativ cu simvastatină 40 mg asupra scăderii valorilor TG și creșterii HDL- C și non-inferioritatea în scăderea LDL- C la 12 săptămâni.

<b>Modificări medii, în procente, față de valorile de referință la 12 săptămâni</b>				
<b>Analiza completă a probelor</b>				
<b>Parametru</b>	<b>Feno 145+Simva 20 (N=493) Medie (DS)</b>	<b>Simva 40 (N=505) Medie (DS)</b>	<b>Comparație între tratamente*</b>	<b>Valoare P</b>
<b>TG (mmol/l)</b>	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
<b>LDL- C (mmol/l)</b>	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	NA
<b>HDL- C (mmol/l)</b>	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
<b>TC (mmol/l)</b>	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
<b>Non-HDL- C (mmol/l)</b>	-9,79 (21,32)	-9,79 (20,14)	-0,11 (-2,61; 2,39)	0,931
<b>Apo AI (g/l)</b>	3,97 (13,15)	0,94 (13,03)	2,98 (1,42; 4,55)	<0,001
<b>Apo B (g/l)</b>	-6,52 (21,12)	-7,97 (17,98)	1,22 (-1,19; 3,63)	0,320
<b>Apo B/Apo AI</b>	-8,49 (24,42)	-7,94 (18,96)	-0,73 (-3,44; 1,97)	0,595
<b>Fibrinogen (g/l)</b>	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

\*Comparație între tratamente: diferența dintre valorile medii LS pentru

Feno 145 + Simva 20 și Simva 40, precum și intervalul de încredere de 95% asociat

După primele 12 săptămâni de tratament, combinația de fenofibrat 145 mg și simvastatină 20 mg a demonstrat superioritatea față de simvastatină 40 mg în scăderea TG și creșterea HDL- C, dar nu a îndeplinit criteriul de noninferioritate asupra LDL- C. Combinația fenofibrat 145 și simvastatină 20 mg a demonstrat o superioritate semnificativă statistic asupra creșterii valorii apoA1 și scăderii valorii fibrinogenului, comparativ cu simvastatina 40 mg.

### Studiu de susținere

Studiul asupra lipidelor Acțiune pentru controlul riscului cardiovascular în diabet (ACCORD) a fost un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, care a inclus 5518 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu fenofibrat, în asociere cu simvastatină. Tratamentul asociat fenofibrat plus simvastatină nu a demonstrat diferențe semnificative în comparație cu simvastatina în monoterapie pentru rezultatul compozit primar în ceea ce privește infarctul miocardic fără evoluție letală, accidentul vascular fără evoluție letală și decesul de cauză cardiovasculară (raportul riscului [RR] 0,92; 95% ÎI 0,79-1,08,  $p = 0,32$ ; reducere absolută a riscului: 0,74%). În subgrupul prespecificat de pacienți cu dislipidemie, definit ca acel grup aflat din terțila cu cele mai mici valori HDL- C ( $\leq 34$  mg/dl sau 0,88 mmol/l) și terțila cu cele mai mari valori ale TG ( $\geq 204$  mg/dl sau 2,3 mmol/l) la momentul inițial, tratamentul asociat fenofibrat plus simvastatină a demonstrat o reducere relativă de 31% în comparație cu simvastatina în monoterapie în ceea ce privește rezultatul principal compus (raportul riscului [RR] 0,69; 95% ÎI 0,49-0,97,  $p = 0,03$ ; reducere absolută a riscului: 4,95%). O altă analiză de subgrup prespecificat a identificat o interacțiune semnificativă statistic a tratamentului în funcție de sex ( $p = 0,01$ ) indicând un posibil beneficiu al tratamentului asociat la bărbați ( $p = 0,037$ ), dar un risc potențial mai mare în ceea ce privește rezultatul principal la femeile la care se administrează tratamentul asociat comparativ cu simvastatina în monoterapie ( $p = 0,069$ ). Aceasta nu a fost observată în subgrupul de pacienți cu dislipidemie menționat anterior, dar nici nu a existat o dovadă clară a beneficiului terapeutic la femeile cu dislipidemie tratate cu fenofibrat plus simvastatină, iar un posibil efect nociv în acest subgrup nu poate fi exclus.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Cholib la toate subgrupele de copii și adolescenți în dislipidemia mixtă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Raporturile medii geometrice și Î 90% pentru compararea ASC, ASC(0-t) și C<sub>max</sub> a metaboliților activi, acidul fenofibric și acidul simvastatinic, în doză fixă a comprimatului de Cholib 145 mg/20 mg și administrarea combinată separată de 145 mg fenofibrat și 20 mg simvastatină, așa cum au fost utilizate în programul clinic, au fost cuprinse în intervalul de bioechivalență de 80-125%.

Concentrația plasmatică maximă medie geometrică (C<sub>max</sub>) a simvastatinei părinte inactive a fost 2,7 ng/ml ca urmare a administrării combinației în doză fixă a comprimatului Cholib 145 mg/20 mg și 3,9 ng/ml după administrarea în asociere a comprimatelor de 145 mg fenofibrat și 20 mg simvastatină, așa cum au fost utilizate în programul clinic.

Raporturile medii geometrice și Î 90% pentru compararea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și ASC(0-t)) la simvastatină după administrarea combinației în doză fixă a comprimatului Cholib 145 mg/20 mg și după administrarea în asociere a comprimatelor de 145 mg fenofibrat și 20 mg simvastatină, așa cum au fost utilizate în programul clinic, au fost cuprinse în intervalul de bioechivalență de 80-125%.

### Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime (C<sub>max</sub>) de fenofibrat se obțin în primele 2 - 4 ore după administrarea orală. Concentrațiile plasmatice sunt stabile în timpul unui tratament continuu indiferent de persoană.

Fenofibratul este insolubil în apă și trebuie administrat împreună cu alimentele pentru a-i facilita absorbția. Utilizarea fenofibratului micronizat și a tehnologiei NanoCrystal® pentru forma comprimatelor de 145 mg fenofibrat crește absorbția.

Contrar formulelor anterioare de fenofibrat, concentrația plasmatică maximă și expunerea globală a acestei formule este independentă de aportul alimentar.

Un studiu referitor la efectul alimentelor, implicând administrarea formulei de fenofibrat sub forma comprimatului de 145 mg, pe subiecți sănătoși, bărbați și femei, în condiții de repaus alimentar și cu un prânz bogat în grăsimi, a indicat faptul că expunerea (AUC și C<sub>max</sub>) la acidul fenofibric nu este afectată de alimente. Prin urmare, fenofibratul din Cholib poate fi luat indiferent de aportul alimentar.

Studii de cinetică după administrarea unei singure doze și după tratament continuu au demonstrat că medicamentul nu se acumulează.

Simvastatina este o lactonă inactivă care este ușor hidrolizată in vivo la forma activă corespunzătoare de acid betahidroxic, un inhibitor potent al HMG-CoA reductazei. Hidroliza are loc în principal la nivel hepatic; rata de hidroliză în plasma umană este foarte lentă.

Simvastatina este absorbită bine și este metabolizată extensiv la primul pasaj hepatic. Metabolizarea la nivel hepatic este dependentă de fluxul sanguin hepatic. Ficatul este locul principal de acțiune al formei active. Disponibilitatea acidului betahidroxic în circulația sistemică după administrarea orală a unei doze de simvastatină este mai mică de 5% din doză. Concentrația plasmatică maximă a inhibitorilor activi este atinsă la aproximativ 1 - 2 ore după administrarea de simvastatină. Aportul concomitent de alimente nu afectează absorbția.

Farmacocinetica dozelor unice și multiple de simvastatină a demonstrat că nu apare o acumulare a medicamentului după administrarea mai multor doze.

### Distribuție

Acidul fenofibric se leagă puternic de albumina plasmatică (mai mult de 99%). Legarea de proteine a simvastatinei și a metabolitului său activ este > 95%.

### Metabolizare și eliminare

După administrarea orală, fenofibratul este hidrolizat rapid de esteraze în metabolitul activ - acidul fenofibric. În plasmă nu poate fi detectat fenofibrat nemodificat. Fenofibratul nu este un substrat pentru CYP 3A4. Nu este implicat metabolismul hepatic microzomal.

Medicamentul este excretat în principal prin urină. Practic, tot medicamentul este eliminat în 6 zile. Fenofibratul este excretat în principal sub formă de acid fenofibric și de glucurono - conjugat. La pacienții în vârstă, clearance-ul plasmatic total aparent al acidul fenofibric nu este modificat.

Studii de cinetică după administrarea unei singure doze și după tratament continuu au demonstrat că medicamentul nu se acumulează. Acidul fenofibric nu este eliminat prin hemodializă.

Timpul de înjumătățire plasmatică mediu: timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminarea acidului fenofibric este de aproximativ 20 ore.

Simvastatina este un substrat al CYP 3A4 și al transportorului de eflux al BCRP. Simvastatina este preluată în mod activ în hepatocite de transportorul OATP1B1. Metaboliții principali ai simvastatinei, prezenți în plasma umană, sunt acidul betahidroxic și patru metaboliți suplimentari. În urma administrării unei doze orale de simvastatină radioactivă la bărbat, 13% din radioactivitate a fost excretată prin urină și 60% prin materiile fecale în primele 96 ore. Cantitatea recuperată în materiile fecale reprezintă echivalenții absorbiți ai medicamentului excretați în bilă, precum și medicamentul neabsorbit. După administrarea prin injecție intravenoasă a metabolitului acid betahidroxic, timpul mediu de înjumătățire a fost de 1,9 ore. În medie numai 0,3% din doza administrată intravenos a fost excretată în urină sub formă de inhibitori.

Efectele administrării repetate de fenofibrat asupra farmacocineticii unei singure doze sau dozelor multiple de simvastatină au fost investigate în două studii mici (n=12), urmate de un studiu mai mare (n= 85) la subiecți sănătoși.

Într-un studiu, ASC a acidului simvastatinic (ASV), un metabolit major al simvastatinei, a fost redusă cu 42% (90% ÎI 24%-56%) atunci când o singură doză de 40 mg simvastatină a fost asociată cu administrarea repetată de fenofibrat 160 mg. În celălalt studiu [Bergman și colab., 2004], administrarea concomitentă repetată de simvastatină 80 mg și fenofibrat 160 mg a dus la o reducere a ASC a acidului simvastatinic cu 36% (90% ÎI 30%-42%). În studiul mai mare s-a observat o reducere cu 21% (90% ÎI 14%-27%) a ASC a acidului simvastatinic după administrarea concomitentă repetată de simvastatină 40 mg și fenofibrat 145 mg seara. Acest rezultat nu diferă semnificativ față de reducerea cu 29% (90% ÎI 22%-35%) a ASC a acidului simvastatinic observată atunci când administrarea concomitentă s-a făcut la un interval de 12 ore: simvastatină 40 mg seara și fenofibrat 145 mg dimineața.

Nu a fost investigat dacă fenofibratul are efect asupra altui metabolit activ al simvastatinei.

Mecanismul exact de interacțiune nu este cunoscut. Din datele clinice disponibile, efectul reducerii LDL- C nu a fost considerat a fi semnificativ diferit față de monoterapia cu simvastatină atunci când s-a urmărit valoarea LDL- C în momentul inițierii tratamentului.

Administrarea repetată de simvastatină 40 sau 80 mg, cea mai mare doză înregistrată, nu a afectat nivelul plasmatic al acidului fenofibric în starea de echilibru.

### Grupe speciale de pacienți

Purtătorii alelei c.521T>C ai genei SLCO1B1 au o activitate mai mică a OATP1B1. În comparație cu pacienții care au genotipul cel mai frecvent (TT), expunerea medie (ASC) la principalul metabolit activ, acidul simvastatinic, este de 120% la purtătorii heterozigoți (CT) ai alelei C și de 221% la purtătorii homozigoți (CC). Alela C se înregistrează cu o frecvență de 18% în populația europeană. La pacienții cu polimorfism SLCO1B1 există riscul unei expuneri crescute la simvastatină, ceea ce ar putea determina un risc crescut de rabdomioliză (vezi pct. 4.4).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au efectuat studii preclinice cu combinația în doze fixe Cholib.

#### *Fenofibrat*

Studiile de toxicitate acută nu au relevat informații semnificative privind toxicitatea specifică a fenofibratului.

În cadrul unui studiu non-clinic cu administrare orală de acid fenofibric, metabolitul activ al fenofibratului, timp de trei luni, pe șobolan, s-a observat o toxicitate pentru musculatura scheletică (în special pentru cea bogată în miofibre de tip I - oxidative lent) și degenerare cardiacă, anemie și scăderea greutatei ponderale, la niveluri de expunere de  $\geq 50$  ori față de expunerea umană pentru toxicitate scheletică și de  $>15$  ori pentru cardiomiotoxicitate.

Ulcere reversibile și eroziuni ale tractului gastro-intestinal s-au observat în cadrul studiilor cu durată de 3 luni la câine, la expuneri de aproximativ 7 ori ASC clinică.

Studiile de mutagenitate cu fenofibrat au fost negative.

În cazul șoarecilor și șobolanilor, s-au descoperit tumori la nivelul ficatului în cadrul studiilor de carcinogenitate, acestea putând fi atribuite proliferării peroxizomilor. Aceste modificări sunt specifice rozătoarelor și nu au fost observate pentru alte specii la niveluri comparabile ale dozelor. Aceasta nu are nicio relevanță privind utilizarea terapeutică la om.

Studiile la șoarece, șobolan și iepure nu au evidențiat efecte teratogene. Efectele toxice asupra embrionului au fost observate la doze cuprinse în intervalul de toxicitate maternă. La doze mari s-au observat o prelungire a perioadei de gestație și dificultăți la naștere.

Nu au fost detectate efecte asupra fertilității în studiile non-clinice cu fenofibrat privind efectele toxice asupra funcției de reproducere; s-au observat însă o vacuolizare testiculară și o hipospermie reversibilă și o imaturitate a ovarelor în cazul câinilor tineri, în cadrul studiilor de toxicitate cu acid fenofibric, după doze repetate.

#### *Simvastatină*

Conform studiilor convenționale la animale privind proprietățile farmacodinamice, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea, nu există alte riscuri pentru pacient care să fie de așteptat din perspectiva mecanismului farmacologic. La dozele maxim tolerate la șobolan și iepure, simvastatina nu a produs malformații fetale și nu a avut niciun efect asupra fertilității, funcției de reproducere sau dezvoltării neonatale.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Nucleul comprimatului:

Butilhidroxianizol (E320)  
Lactoză monohidrat  
Laurilsulfat de sodiu  
Amidon, pregelatinizat (din porumb)  
Docusat de sodiu  
Zaharoză  
Acid citric monohidrat (E330)  
Hipromeloză (E464)  
Crospovidonă (E1202)  
Stearat de magneziu (E572)

Celuloză microcristalină silicifiată (alcătuită din microcristale de celuloză și siliciu anhidru coloidal)  
Acid ascorbic (E300).

Filmul:

Alcool poli(vinilic), parțial hidrolizat (E1203)  
Dioxid de titaniu (E171)  
Talc (E553b)  
Lecitină (derivată din boabe de soia (E322))  
Gumă xantan (E415)  
Oxid roșu de fer (E172)  
Oxid galben de fer (E172)  
Galben amurg FCF (E110)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere Al/Al  
Mărimea ambalajului: 10, 30 și 90 comprimate filmate.  
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublin  
Irlanda

## **8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 26 august 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 mai 2018

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cholib 145 mg/40 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Un comprimat filmat conține fenofibrat 145 mg și simvastatină 40 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Un comprimat filmat conține lactoză 194,7 mg (sub formă de monohidrat), zaharoză 145 mg, lecitină 0,8 mg (derivată din boabe de soia (E322)).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimate filmate (comprimate).

Comprimat filmat oval, biconvex, de culoare cărămizie, cu margini rotunjite și având marcat 145/40 pe o față.

Dimensiunile comprimatului sunt aproximativ 19.3 x 9.3 mm, iar greutatea este aproximativ 840 mg.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Cholib este indicat ca terapie adjuvantă la regimul alimentar și exercițiu fizic la pacienții adulți cu risc cardiovascular crescut, cu dislipidemie mixtă, pentru a reduce valoarea trigliceridelor și a crește valoarea HDL- C atunci când nivelul LDL- C este controlat adecvat prin doza corespunzătoare de simvastatină în monoterapie.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Cauzele secundare de hiperlipidemie, de exemplu: diabetul zaharat de tip 2 netratat, hipotiroidismul, sindromul nefrotic, disproteinemia, boala hepatică obstructivă, tratamentul farmacologic (de exemplu estrogeni administrați oral), alcoolismul trebuie tratate în mod adecvat înainte de a fi luată în considerare terapia cu Cholib, iar pacienții trebuie să adopte un regim standard de reducere a colesterolului și trigliceridelor, care va trebui continuat pe parcursul tratamentului.

#### Doze

Doza recomandată este de un comprimat pe zi. Trebuie evitat suc de grepfrut (vezi pct. 4.5).

Răspunsul la tratament trebuie monitorizat prin determinarea valorilor lipidelor serice (colesterol total (TC), LDL- C, trigliceride (TG)).

#### *Vârstnici ( $\geq 65$ ani)*

Nu este necesară ajustarea dozei. Este recomandată administrarea dozei uzuale, cu excepția pacienților cu funcție renală scăzută, cu o rată estimată a filtrării glomerulare  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, cazuri în care Cholib este contraindicat (vezi pct. 4.3).

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

Cholib este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, a căror rată estimată de filtrare glomerulară este  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vezi pct. 4.3).



Cholib trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență renală ușoară, a căror rată estimată de filtrare glomerulară este cuprinsă între 60 și 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vezi pct. 4.4).

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Cholib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică și, prin urmare, este contraindicat la acest grup de populație (vezi pct. 4.3).

#### *Copii și adolescenți*

Cholib este contraindicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. (vezi pct. 4.3).

#### Tratament concomitent

La pacienții la care se administrează medicament care conține elbivir sau grazoprevir concomitent cu Cholib, doza de simvastatină nu trebuie să depășească 20 mg/zi. (Vezi pct. 4.4 și 4.5.)

#### Mod de administrare

Fiecare comprimat trebuie înghițit întreg cu un pahar cu apă. Comprimatele filmate nu trebuie sfărâmate sau mestecate. Pot fi administrate cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active, alune, soia sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (vezi și pct. 4.4)
- Reacții fotoalergice sau fototoxice cunoscute în timpul tratamentului cu fibrați sau ketoprofen
- Boală hepatică activă sau creșteri persistente, inexplicabile, ale transaminazelor serice
- Afecțiuni cunoscute ale vezicii biliare
- Pancreatită cronică sau acută, cu excepția pancreatitei acute determinate de hipertrigliceridemia severă
- Insuficiență renală moderată sau severă (rată de filtrare glomerulară estimată < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- Administrarea concomitentă de inhibitori potenți ai CYP3A4 (agenți care cresc ASC de aproximativ 5 ori sau mai mult) [de exemplu, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibitori ai proteazelor HIV (de exemplu, nelfinavir), boceprevir, telaprevir, eritromicină, claritromicină, telitromicină, nefazodonă și medicamente care conțin cobicistat] (vezi pct. 4.4 și 4.5)
- Administrarea concomitentă de gemfibrozil, ciclosporină sau danazol (vezi și pct. 4.4 și 4.5)
- Administrare concomitentă de glecaprevir, pibrentasvir, elbivir sau grazoprevir (vezi pct. 4.5)
- Copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani)
- Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6)
- Antecedente personale de miopatie și/sau rabdomioliză asociate administrării de statine și/sau fibrați sau creșteri confirmate ale valorii creatinfosfokinazei de peste 5 ori limita superioară a normalului (LSN) în timpul tratamentului anterior cu statine (vezi pct. 4.4).
- Administrarea concomitentă de amiodaronă, verapamil, amlodipină sau diltiazem (vezi pct. 4.5)

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Sistemul muscular

După administrarea medicamentelor care scad nivelul lipidelor, cum sunt fibrații și statinele, a fost raportată toxicitatea musculaturii scheletice, inclusiv cazuri rare de rabdomioliză cu sau fără insuficiență renală. Este cunoscut faptul că riscul de miopatie asociată administrării de statine și fibrați este legat de doza fiecărui component și de natura fibratului.

#### *Funcție redusă a proteinelor transportoare*

Funcția redusă a proteinelor transportoare hepatice OATP poate crește expunerea sistemică la simvastatină și crește riscul de miopatie și rabdomioliză. Funcția redusă poate apărea ca urmare a

inhibării determinate de interacțiuni dintre medicamente (de exemplu, ciclosporina) sau la pacienții care sunt purtători ai genotipului SLCO1B1 c.521T>C.

Pacienții purtători ai alelei SLCO1B1 (c.521T>C) care codifică o proteină OATP1B1 mai puțin activă, au o expunere sistemică la simvastatină crescută și un risc crescut de miopatie. Riscul de miopatie asociat cu utilizarea de doze mari de simvastatină (80 mg) este, în general, de aproximativ 1 %, fără testare genetică. Pe baza rezultatelor studiului SEARCH, purtătorii alelei homozigote C (denumiți și CC) tratați cu doza de 80 mg au avut un risc de miopatie de 15% în decursul unui an, în timp ce riscul purtătorilor alelei heterozigote C (CT) a fost de 1,5%. Riscul corespunzător este de 0,3% la pacienții care au cel mai comun genotip (TT) (vezi pct. 5.2).

#### *Miopatie necrotizantă mediată imun (MNMI)*

Au fost raportate cazuri rare de miopatie necrotizantă mediată imun (MNMI), o miopatie autoimună, asociate cu utilizarea de statine. MNMI este caracterizată prin: slăbiciune a musculaturii proximale și o concentrație plasmatică crescută a creatinkinazei, care persistă în ciuda întreruperii tratamentului cu statine; anticorpi anti HMG-CoA reductază pozitivi; biopsie musculară care arată prezența miopatiei necrotizante; și ameliorare cu imunosupresoare. Poate fi necesară testarea suplimentară neuromusculară și serologică. Poate fi necesar tratamentul cu imunosupresoare. Riscul de MNMI trebuie luat în considerare cu atenție înainte de inițierea tratamentului cu o altă statină. Dacă este inițiat tratamentul cu o altă statină, trebuie monitorizate semnele și simptomele de MNMI.

#### *Măsuri pentru reducerea riscului de miopatie determinată de interacțiunile dintre medicamente*

Riscul de afectare musculară poate crește în cazul în care Cholib este administrat concomitent cu fibrati, statine, niacină, acid fusidic sau alte substanțe specifice (pentru interacțiuni specifice vezi pct 4.5). Medicii care intenționează să administreze Cholib împreună cu niacina (acid nicotinic) în doze care modifică concentrațiile lipidelor ( $\geq 1$  g/zi) sau împreună cu medicamente ce conțin niacin, trebuie să evalueze cu grijă potențialele beneficii și riscuri și să monitorizeze cu atenție pacienții pentru a descoperi eventualele semne și simptome de dureri musculare, sensibilitate sau slăbiciune, în special în timpul primelor luni de tratament și atunci când doza unuia dintre medicamente este crescută.

Riscul apariției miopatiei și rabdomiolizei este semnificativ crescut prin utilizarea concomitentă de simvastatină cu inhibitori potenți ai (CYP) izoforma 3A4 (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Simvastatina este un substrat al transportorului de eflux al proteinei rezistente la cancer de sân (BCRP). Administrarea concomitentă de medicamente care sunt inhibitorii ale BCRP (de exemplu, elbasvir și grazoprevir) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de simvastatină și creșterea riscului de miopatie; prin urmare, trebuie luată în considerare o ajustare a dozei de simvastatină în funcție de doza prescrisă. Administrarea concomitentă de elbasvir și grazoprevir cu simvastatină nu a fost studiată; cu toate acestea, doza de simvastatină nu trebuie să depășească 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care conțin elbasvir sau grazoprevir (vezi pct. 4.5).

Riscul de miopatie este crescut de concentrațiile plasmatice ridicate ale activității inhibitoare a HMG-CoA reductazei (adică concentrații plasmatice crescute ale simvastatinei și ale simvastatinei acide), care pot fi cauzate, în parte, interacțiunii medicamentelor care interferează cu metabolismul simvastatinei și/sau căile de transport (vezi pct. 4.5).

Cholib nu trebuie administrat concomitent cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (unele cu evoluție letală) la pacienții care au utilizat tratament concomitent cu statină și acid fusidic (vezi pct. 4.5). În cazul pacienților pentru care se consideră că utilizarea acidului fusidic este esențială, tratamentul cu statină trebuie întrerupt pe durata administrării acidului fusidic. Pacientul trebuie sfătuit să solicite imediat asistență medicală în cazul în care apar simptome de slăbiciune musculară, durere sau sensibilitate.

Tratamentul cu statină trebuie reintrodus la șapte zile după ultima doză de acid fusidic. În cazurile excepționale în care este necesar tratamentul de lungă durată cu acid fusidic, de exemplu în tratamentul infecțiilor severe, administrarea concomitentă a Cholib și acidului fusidic trebuie luată în considerare pentru fiecare caz în parte și sub strictă supraveghere medicală.

#### *Determinarea creatinkinazei*

Creatinkinaza nu trebuie determinată după un exercițiu fizic intens sau în prezența unei cauze evidente care ar putea determina creșterea valorii creatinkinazei, deoarece aceasta ar îngreuna interpretarea rezultatelor. Dacă valoarea creatinkinazei este semnificativ crescută în momentul de referință (> 5 ori limita superioară a normalului- LSN), valorile acesteia trebuie confirmate din nou după 5 - 7 zile.

#### *Înainte de începerea tratamentului*

Toți pacienții la care se inițiază tratamentul sau cei la care dozele de simvastatină sunt crescute trebuie avertizați de riscurile miopatiei și trebuie sfătuiți să raporteze imediat orice durere, sensibilitate sau slăbiciune musculară inexplicabilă.

Este necesară precauție la pacienții cu factori predispozanți de rabdomioliză. Pentru a stabili o valoare de referință, nivelul creatinkinazei trebuie determinat înainte de începerea tratamentului în următoarele cazuri:

- Vârstnici  $\geq 65$  ani
- Sexul feminin
- Insuficiență renală
- Hipotiroidism netratat
- Hipoalbumemie
- Antecedente personale sau heredocolaterale de afecțiuni musculare ereditare
- Antecedente personale de afectare musculară în urma tratamentului cu statine sau fibrati
- Consum crescut de alcool etilic

În aceste situații, trebuie evaluat riscul tratamentului în raport cu posibilele beneficii; este recomandată monitorizarea clinică.

Pentru a stabili o valoare de referință, se recomandă determinarea valorii creatinfosfokinazei și monitorizarea clinică.

În cazul în care pacientul a manifestat o afecțiune musculară determinată de tratamentul cu un fibrat sau cu o statină, tratamentul cu un alt compus din aceeași clasă trebuie inițiat cu precauție. Dacă valoarea creatinkinazei este semnificativ crescută în momentul de referință (> 5 ori LSN), nu trebuie inițiat tratamentul.

În cazul în care se suspectează o miopatie din orice alt motiv, tratamentul trebuie întrerupt.

Tratamentul cu Cholib trebuie întrerupt temporar pentru câteva zile înainte de o intervenție chirurgicală majoră și în cazul unei afecțiuni medicale sau chirurgicale majore.

#### Afecțiuni hepatice

La unii pacienți tratați cu simvastatină sau fenofibrat au fost raportate creșteri ale valorilor transaminazelor. În majoritatea cazurilor, aceste creșteri au fost tranzitorii, minore și asimptomatice, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

Valorile transaminazelor trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului, la fiecare 3 luni în primele 12 luni de tratament și periodic după aceea. În cazul pacienților la care valorile transaminazelor cresc trebuie o atenție sporită, iar tratamentul trebuie întrerupt dacă valorile aspartat aminotransferazei (AST), cunoscută și sub denumirea de transaminaza glutamil oxaloacetică serică (SGOT), și ale alanin aminotransferazei (ALT), cunoscută și sub denumirea de transaminaza glutamil piruvică serică (SGPT), cresc de mai mult de 3 ori decât limita superioară a normalului.

Când apar simptome care indică o hepatită (de exemplu: icter, prurit) și diagnosticul este confirmat prin teste de laborator, tratamentul cu Cholib trebuie întrerupt.

Cholib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care consumă cantități substanțiale de alcool etilic.

#### Pancreatita

S-au raportat cazuri de pancreatită la pacienții în tratament cu fenofibrat (vezi pct. 4.3 și 4.8). Dezvoltarea acestei afecțiuni ar putea reprezenta un eșec al tratamentului la pacienții cu hipertrigliceridemie severă, o creștere indusă a enzimelor pancreatice sau un fenomen secundar mediat prin formarea de calculi sau noroi în tractul biliar cu obstrucția canalului biliar comun.

#### Funcția renală

Cholib este contraindicat în insuficiența renală moderată sau severă (vezi pct. 4.3).

Cholib trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență renală ușoară, a căror rată estimată de filtrare glomerulară este cuprinsă între 60 și 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vezi pct. 4.2).

Au fost raportate creșteri reversibile ale creatininei serice la pacienții aflați în tratament cu fenofibrat în monoterapie sau în asociere cu statine. Creșterile creatininei serice au fost în general stabile în timp, fără a demonstra o creștere continuă a creatininei serice asociată cu terapia de lungă durată și cu tendința de a reveni la valorile de referință după întreruperea tratamentului.

În timpul studiilor clinice, la 10% dintre pacienți s-a constatat o creștere a creatininei mai mare de 30 μmol/l comparativ cu valoarea de referință asociată cu administrarea concomitentă a fenofibratului și simvastatinei versus 4,4% la pacienții aflați în tratament cu statină în monoterapie. La 0,3% dintre pacienții care au primit tratament combinat s-a constatat o creștere semnificativă clinic a creatininei la valori > 200 μmol/l.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care valoarea creatininei crește peste 50% față de limita superioară a normalului. Se recomandă determinarea valorilor creatininei în primele 3 luni după inițierea tratamentului și periodic după aceea.

#### Boală pulmonară interstițială

Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială asociată tratamentului cu anumite statine și fenofibrat, în special tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.8). Simptomele la prezentare pot include: dispnee, tuse neproductivă și deteriorarea stării generale (fatigabilitate, scădere ponderală și febră). În cazul în care se suspectează că un pacient a dezvoltat boală pulmonară interstițială, tratamentul cu Cholib trebuie întrerupt.

#### Diabet zaharat

Anumite dovezi sugerează că statinele ca și clasă cresc glicemia și, la unii pacienți cu risc înalt de a dezvolta diabet, pot determina o hiperglicemie care să necesite tratament pentru diabet. Cu toate acestea, riscul este depășit de scăderea riscului vascular determinat de tratamentul cu statine și, Prin urmare, nu ar trebui să fie un motiv de întrerupere a tratamentului cu statine. Pacienții cu risc (glicemie a jeun între 5,6 și 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, trigliceride crescute, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați clinic și biochimic, conform ghidurilor naționale.

#### Evenimente tromboembolice venoase

În studiul FIELD, s-a raportat o creștere semnificativă statistic a incidenței embolismului pulmonar (0,7% în grupul placebo versus 1,1% în grupul cu fenofibrat; p=0,022) și o creștere nesemnificativă statistic a trombozei venoase profunde (placebo 1,0% 48/4900 pacienți) versus fenofibrat 1,4% (67/4895); p=0,074. Riscul crescut al apariției evenimentelor trombotice venoase poate fi legat de nivelul crescut de homocisteină, un factor de risc pentru tromboză și de alți factori neidentificați. Semnificația clinică nu este clară. Prin urmare, este necesară precauție la pacienții cu antecedente de embolism pulmonar.

### Miastenia gravis

În câteva cazuri s-a raportat că statinele induc de novo sau agravează miastenia gravis sau miastenia oculară preexistentă (vezi punctul 4.8). Cholib trebuie întrerupt în cazul agravării simptomelor. S-au raportat recurențe în cazul în care s-a (re)administrat aceeași statină sau una diferită.

### Excipienți

Deoarece acest medicament conține lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Deoarece acest medicament conține zahăr, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică, practic, „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu Cholib.

### Interacțiuni relevante pentru monoterapii

#### *Inhibitorii CYP 3A4*

Simvastatina este un substrat al citocromului P450 3A4.

La interacțiunile potențiale cu inhibitorii HMG-CoA reductazei pot contribui mecanisme multiple. Medicamentele sau produsele pe bază de plante care inhibă anumite enzime (de exemplu, CYP3A4) și/sau căi de transport (de exemplu, OATP1B) pot crește concentrațiile plasmatice de simvastatină și simvastatină acidă și pot cauza un risc crescut de miopatie/rabdomioliză.

Inhibitorii potenți ai citocromului P450 izoforma 3A4 cresc riscul miopatiei și rabdomiolizei prin creșterea concentrației plasmatice și activității inhibitorii a HMG-CoA reductazei în timpul tratamentului cu simvastatină. Acești inhibitori includ itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicină, claritromicină, telitromicină, inhibitori ai proteazelor HIV (de exemplu nelfinavir), cobicistat și nefazodonă.

Asocierea tratamentului cu itraconazol, ketoconazol, posaconazol, inhibitori ai proteazelor HIV (de exemplu nelfinavir), cobicistat, eritromicină, claritromicină, telitromicină și nefazodonă este contraindicată (vezi pct. 4.3). Dacă tratamentul cu itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicină, claritromicină sau telitromicină este obligatoriu, administrarea Cholib trebuie întreruptă în decursul tratamentului. Asocierea Cholib cu alți inhibitori mai puțin potenți ai CYP 3A4 trebuie efectuată cu precauție: fluconazol, verapamil sau diltiazem (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Consultați informațiile de prescriere ale tuturor medicamentelor utilizate concomitent pentru a obține informații suplimentare despre potențialele interacțiuni cu simvastatina și/sau despre potențialul de modificare a enzimelor sau a transportorilor și posibile ajustări ale dozei și schemei de administrare.

#### *Danazol*

Riscul apariției miopatiei și rabdomiolizei este crescut prin administrarea concomitentă de simvastatină cu danazol. Doza de simvastatină nu trebuie să depășească 10 mg pe zi la pacienții în tratament cu danazol. Prin urmare, administrarea concomitentă a Cholib cu danazol este contraindicată (vezi pct. 4.3).

#### *Ciclosporină*

Riscul apariției miopatiei/rabdomiolizei este semnificativ crescut prin administrarea concomitentă de simvastatină cu ciclosporină. Cu toate că mecanismul nu este înțeles pe deplin, s-a demonstrat că ciclosporina crește expunerea plasmatică (ASC) la acidul simvastatinic, probabil în parte din cauza

inhibiției CYP 3A4 și transportorului OATP-1B1. Deoarece doza de simvastatină nu trebuie să depășească 10 mg pe zi la pacienții aflați în tratament cu ciclosporină, administrarea concomitentă a Cholib cu ciclosporină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

#### *Amiodaronă, amlodipină, diltiazem și verapamil*

Riscul apariției miopatiei și rabdomiolizei este crescut prin utilizarea concomitentă de simvastatină 40 mg pe zi cu amiodaronă, amlodipină, diltiazem sau verapamil.

Într-un studiu clinic, miopia a fost raportată la 6% dintre pacienții tratați cu simvastatină 80 mg și amiodaronă, versus 0,4% la pacienții în tratament numai cu simvastatină 80 mg.

Administrarea concomitentă de amlodipină și simvastatină a determinat o creștere de 1,6 ori a expunerii la acid simvastatinic.

Administrarea concomitentă de diltiazem și simvastatină a determinat o creștere de 2,7 ori a expunerii la acid simvastatinic, probabil din cauza inhibiției CYP 3A4.

Administrarea concomitentă de verapamil și simvastatină a determinat o creștere de 2,3 ori a expunerii plasmatice la acid simvastatinic, probabil parțial din cauza inhibiției CYP 3A4.

Prin urmare, doza de Cholib nu trebuie să depășească 145 mg/20 mg pe zi la pacienții în tratament cu amiodaronă, amlodipină, diltiazem sau verapamil.

#### *Inhibitori ai proteinei rezistente la cancer de sân (BCRP)*

Administrarea concomitentă a medicamentelor care sunt inhibitori ai BCRP, inclusiv medicamente care conțin elbasvir sau grazoprevir, poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de simvastatină și un risc crescut de miopatie (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### *Alte statine și fibrati*

Gemfibrozil crește ASC a acidului simvastatinic de 1,9 ori, posibil datorită inhibiției căii de glucuronidare. Riscul apariției miopatiei și rabdomiolizei este semnificativ crescut prin administrarea concomitentă de simvastatină cu gemfibrozil. De asemenea, riscul apariției rabdomiolizei este crescut la pacienții care primesc concomitent un tratament cu alți fibrati sau statine. Prin urmare, administrarea concomitentă a Cholib cu gemfibrozil, alți fibrati sau statine este contraindicată (vezi pct. 4.3).

#### *Niacin (acid nicotinic)*

Cazuri de miopatie/rabdomioliză au fost asociate cu administrarea concomitentă de statine și niacin (acid nicotinic) în doze care modifică concentrațiile lipidelor ( $\geq 1$  g/zi), cunoscut fiind faptul că niacinul și statinele pot determina miopatie atunci când sunt administrate în monoterapie.

Medicii care intenționează să administreze Cholib împreună cu niacin (acid nicotinic) în doze care modifică concentrațiile lipidelor ( $\geq 1$  g/zi) sau împreună cu medicamente care conțin niacin, trebuie să evalueze cu grijă potențialele beneficii și riscuri și să monitorizeze cu atenție pacienții pentru a descoperi eventualele semne și simptome de dureri musculare, sensibilitate sau slăbiciune, în special în timpul primelor luni de tratament și atunci când doza unuia dintre medicamente este crescută.

#### *Acid fusidic*

Riscul apariției miopatiei, inclusiv a rabdomiolizei, poate fi crescut prin administrarea concomitentă a acidului fusidic sistemic cu statine. Administrarea concomitentă a acestei asocieri poate determina concentrații plasmatice crescute ale ambelor medicamente. Mecanismul de interacțiune (farmacodinamic, farmacocinetic sau ambele) este încă necunoscut. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (unele cu evoluție letală) la pacienții care au utilizat această asociere.

Dacă este necesar tratamentul cu acid fusidic, tratamentul cu Cholib trebuie întrerupt pe durata administrării acidului fusidic. Vezi și pct. 4.4.

### *Sucul de grepfrut*

Sucul de grepfrut inhibă CYP 3A4. Ingestia concomitentă de suc de grepfrut în cantități mari (peste 1 litru pe zi) și simvastatină a determinat o creștere de 7 ori a expunerii plasmatice la acid simvastatinic. Ingestia a 240 ml suc de grepfrut dimineața și administrarea de simvastatină seara a determinat, de asemenea, o creștere de 1,9 ori a expunerii plasmatice la acid simvastatinic. Din acest motiv, ingestia sucului de grepfrut în timpul tratamentului cu Cholib trebuie evitată.

### *Colchicină*

Au existat raportări de miopatie și rabdomioliză asociate cu administrarea concomitentă de simvastatină și colchicină la pacienții cu insuficiență renală. Prin urmare, este recomandată monitorizarea atentă a pacienților care utilizează colchicină și Cholib.

### *Antagoniști de vitamina K*

Fenofibratul și simvastatina cresc efectele antagoniștilor vitaminei K și pot crește riscul de sângerare. Se recomandă reducerea cu aproximativ o treime a dozei acestor anticoagulanți orali la începutul tratamentului și apoi ajustarea treptată a acesteia, dacă este necesar, în funcție de monitorizarea INR (Raportul Internațional Normalizat). INR trebuie determinat înainte de începerea tratamentului cu Cholib și suficient de frecvent la începutul terapiei pentru a se asigura că nu apare o modificare semnificativă a INR. După ce s-a remarcat o stabilizare a INR-ului, acesta poate fi monitorizat la intervalele recomandate în mod obișnuit pacienților aflați în tratament cu anticoagulanți orali. Dacă doza de Cholib este modificată sau administrarea întreruptă, trebuie repetată aceeași procedură. Tratamentul cu Cholib nu a fost asociat cu sângerări la pacienții care nu utilizează anticoagulanți.

### *Glitazone*

Au fost raportate câteva cazuri de reducere reversibilă paradoxală a HDL- C în timpul administrării concomitente de fenofibrat și glitazone. Prin urmare, se recomandă monitorizarea HDL- C în cazul administrării concomitente a Cholib cu o glitazonă și oprirea administrării unuia dintre cele două medicamente în cazul în care valoarea HDL- C este prea mică.

### *Rifampicină*

Deoarece rifampicina este un inductor potent al CYP 3A4 care interferează cu metabolismul simvastatinei, în cazul pacienților care se află sub tratament de lungă durată cu rifampicină (de exemplu pentru tratamentul tuberculozei) poate apărea o pierdere a eficacității simvastatinei. La voluntarii sănătoși, expunerea plasmatică la acidul simvastatinic a fost redusă cu 93% din cauza administrării concomitente a rifampicinei.

### Efecte asupra farmacocineticii altor medicamente

Fenofibratul și simvastatina nu sunt inhibitori sau inductori ai CYP 3A4. Prin urmare, nu se estimează că Cholib va afecta concentrațiile plasmatice ale substanțelor metabolizate prin intermediul CYP 3A4.

Fenofibratul și simvastatina nu sunt inhibitori ai CYP 2D6, CYP 2E1 sau CYP 1A2. Fenofibratul este un inhibitor ușor până la moderat al CYP 2C9 și un inhibitor slab al CYP 2C19 și CYP 2A6.

Pacienții care utilizează un tratament combinat cu Cholib și medicamente metabolizate de CYP 2C19, CYP 2A6 și, în special, CYP 2C9 cu un indice terapeutic îngust trebuie monitorizați cu atenție și, dacă este necesar, se recomandă ajustarea dozelor acestor medicamente.

### Interacțiunea dintre simvastatină și fenofibrat

Efectele administrării repetate de fenofibrat asupra farmacocineticii unei singure doze sau dozelor multiple de simvastatină au fost investigate în două studii mici (n=12), urmate de un studiu mai mare (n= 85) la subiecți sănătoși.

Într-un studiu, ASC a acidului simvastatinic (ASV), un metabolit major al simvastatinei, a fost redusă cu 42% (90% ÎI 24%-56%) atunci când o singură doză de 40 mg simvastatină a fost asociată cu administrarea repetată de fenofibrat 160 mg. În celălalt studiu [Bergman și colab., 2004], administrarea concomitentă repetată de simvastatină 80 mg și fenofibrat 160 mg a dus la o reducere a ASC a acidului simvastatinic cu 36% (90% ÎI 30%-42%). În studiul mai mare s-a observat o

reducere cu 21% (90% Î 14%-27%) a ASC a acidului simvastatinic după administrarea concomitentă repetată de simvastatină 40 mg și fenofibrat 145 mg seara. Acest rezultat nu diferă semnificativ față de reducerea cu 29% (90% Î 22%-35%) a ASC a acidului simvastatinic observată atunci când administrarea concomitentă s-a făcut la un interval de 12 ore: simvastatină 40 mg seara și fenofibrat 145 mg dimineața.

Nu a fost investigat dacă fenofibratul are efect asupra altui metabolit activ al simvastatinei.

Mecanismul exact de interacțiune nu este cunoscut. Din datele clinice disponibile, efectul reducerii LDL- C nu a fost considerat a fi semnificativ diferit față de monoterapia cu simvastatină atunci când s-a urmărit valoarea LDL- C în momentul inițierii tratamentului.

Administrarea repetată de simvastatină 40 sau 80 mg, cea mai mare doză înregistrată, nu a afectat nivelul plasmatic al acidului fenofibric la starea de echilibru.

Recomandările de prescriere pentru substanțele care interacționează sunt prezentate în tabelul de mai jos (vezi și pct. 4.2 și 4.3).

Substanțe care interacționează	Recomandări de prescriere
Inhibitori potenți ai CYP 3A4: Itraconazol Ketoconazol Fluconazol Posaconazol Eritromicină Claritromicină Telitromicină Inhibitori de protează HIV (de exemplu nelfinavir) Nefazodonă Cobicistat	Contraindicat cu Cholib
Danazol Ciclosporină	Contraindicat cu Cholib
Gemfibrozil, Alte statine și fibrati	Contraindicat cu Cholib
Amiodaronă Verapamil Diltiazem Amlodipină	Contraindicată cu Cholib 145 mg/40 mg
Elbasvir Grazoprevir	Contraindicat cu Cholib 145 mg/40 mg
Glecaprevir Pibrentasvir	Contraindicat cu Cholib
Niacin (acid nicotinic) $\geq 1$ g/zi	A se evita administrarea împreună cu Cholib, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile A se monitoriza pacienții pentru a descoperi eventualele semne și simptome de durere, sensibilitate sau slăbiciune musculară
Acid fusidic	Pacienții trebuie monitorizați cu atenție. Poate fi luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu Cholib
Sucul de grepfrut	A se evita în timpul tratamentului cu Cholib
Antagoniști de vitamina K	A se ajusta doza acestor anticoagulante orale în conformitate cu monitorizarea INR
Glitazone	A se monitoriza valorile HDL- C și opri administrarea unuia dintre cele două medicamente (glitazonă sau Cholib) dacă valoarea HDL- C este prea mică



## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

#### *Cholib*

Deoarece simvastatina este contraindicată în timpul sarcinii (vezi mai jos), Cholib este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct 4.3).

#### *Fenofibrat*

Nu există date adecvate privind utilizarea fenofibratului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra embrionului la doze cuprinse în intervalul de toxicitate maternă (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Prin urmare, fenofibratul trebuie utilizat în timpul sarcinii numai după o evaluare atentă a raportului benefic/risc.

#### *Simvastatină*

Simvastatina este contraindicată în timpul sarcinii. Siguranța la femeile gravide nu a fost stabilită. Tratamentul mamei cu simvastatină poate reduce nivelul fetal al mevalonatului, care este un precursor al biosintezei colesterolului. Din aceste motive, simvastatina nu trebuie utilizată la femeile gravide, la cele care intenționează să rămână gravide sau care cred că ar putea fi gravide. Tratamentul cu simvastatină trebuie întrerupt pe durata sarcinii sau până când se determină că femeia nu este gravidă.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă fenofibratul, simvastatina și/sau metaboliții acestora sunt excretați în laptele matern. Prin urmare, Cholib este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

### Fertilitatea

La animale s-au observat efecte reversibile asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

Nu există date clinice referitoare la fertilitate după utilizarea Cholib.

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Fenofibratul nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Din experiența după punerea pe piață a simvastatinei a fost raportată rareori amețeală. Această reacție adversă trebuie luată în considerare la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor în perioada tratamentului cu Cholib.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la medicament (RAM) în timpul tratamentului cu Cholib sunt creșterea creatininei serice, infecții ale tractului respirator superior, creșterea numărului de trombocite, gastroenterite și creșterea alaninaminotransferazei.

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Pe parcursul a patru studii clinice dublu-orb cu o durată de 24 săptămâni, 1237 de pacienți au utilizat tratament combinat cu fenofibrat și simvastatină. Într-un eșantion de analiză a acestor patru studii, rata de întrerupere determinate de reacțiile adverse la tratament a fost de 5,0% (51 subiecți din 1012) după 12 săptămâni de tratament cu fenofibrat și simvastatină 145 mg/20 mg pe zi și 1,8% (4 subiecți din 225) după 12 săptămâni de tratament cu fenofibrat și simvastatină 145 mg/40 mg pe zi.

Reacțiile adverse la tratament raportate la pacienții care au utilizat tratament concomitent cu fenofibrat și simvastatină sunt enumerate mai jos, pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Reacțiile adverse ale Cholib sunt în conformitate cu cele cunoscute pentru cele două substanțe active: fenofibrat și simvastatină.

Frecvența reacțiilor adverse este clasificată astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacții adverse observate la administrarea concomitentă a fenofibratului și simvastatinei (Cholib)

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
<b>Infecții și infestări</b>	Infecții ale tractului respirator superior, gastroenterită	frecvente
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Creșterea numărului de trombocite	frecvente
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Creșterea alaninaminotransferazei	frecvente
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Dermatită și eczemă	mai puțin frecvente
<b>Investigații diagnostice</b>	Creatinină serică crescută (vezi pct. 4.3 și 4.4)	foarte frecvente

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Creatinina serică crescută: la 10% dintre pacienți s-a constatat o creștere a creatininei mai mare de 30  $\mu\text{mol/l}$  comparativ cu valoarea de referință asociată cu administrarea concomitentă a fenofibratului și simvastatinei versus 4,4% la pacienții la care s-a administrat statină în monoterapie. La 0,3% dintre pacienții care au utilizat tratament concomitent s-a constatat o creștere semnificativă clinic a creatininei la valori  $> 200 \mu\text{mol/l}$ .

#### Informații suplimentare referitoare la fiecare substanță activă din combinația de doze fixe

Reacții adverse suplimentare asociate cu utilizarea medicamentelor care conțin simvastatină sau fenofibrat, observate în studiile clinice și în experiența după punerea pe piață, care ar putea apărea în decursul tratamentului cu Cholib, sunt enumerate mai jos. Categoriile de frecvență sunt bazate pe informațiile disponibile în Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru simvastatină și fenofibrat, disponibile în UE.

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse (fenofibrat)	Reacții adverse (simvastatină)	Frecvență
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Scăderea valorii hemoglobinei		rare
	Număr de leucocite scăzut	Anemie	rare
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Hipersensibilitate		rare
		Anafilaxie	foarte rare
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Diabet zaharat****	cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări psihice</b>		Insomnie	foarte rare
		Tulburări ale somnului, inclusiv coșmaruri, depresie	cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee		mai puțin frecvente
		Parestezii, amețeală, neuropatie periferică	rare
		Afectare a memoriei/Pierderea memoriei	rare

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse (fenofibrat)	Reacții adverse (simvastatină)	Frecvență
		Miastenia gravis	cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări oculare</b>		Vedere încețoșată, tulburări de vedere	rare
		Miastenie oculară	cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări vasculare</b>	Tromboembolism (embolism pulmonar, tromboză venoasă profundă)*		mai puțin frecvente
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		Boală pulmonară interstițială	cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Semne și simptome gastro-intestinale (dureri abdominale, greață, vărsături, diaree și flatulență)		frecvente
	Pancreatită*		mai puțin frecvente
		Constipație, dispepsie,	rare
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Transaminaze crescute		Frecvente
	Litiază biliară		mai puțin frecvente
	Complicații ale litiazei biliare (de exemplu colecistită, colangită, colică biliară, etc.)		cu frecvență necunoscută
		Gamaglutamiltransferaza,	rare
		Hepatită/icter Insuficiență hepatică	foarte rare
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Reacții cutanate severe (de exemplu eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson, necroliză toxică epidermică etc.)		cu frecvență necunoscută
	Hipersensibilitate cutanată (de exemplu eritem, prurit și urticarie)		mai puțin frecvente
	Alopecie		rare
	Reacții de fotosensibilitate		rare
		Sindrom de hipersensibilitate * **	rare
		Erupții lichenoide induse de medicament	foarte rare
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Afecțiuni musculare (de ex. mialgie, miozită, spasme și slăbiciune musculară)		mai puțin frecvente
	Rabdomioliză cu sau fără insuficiență renală (vezi pct. 4.4),		rare

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse (fenofibrat)	Reacții adverse (simvastatină)	Frecvență
		Miopatie** Miopatie necrotizantă mediată imun (vezi pct. 4.4) Tendinopatie	rare  cu frecvență necunoscută
		Ruptură musculară	foarte rare
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	Disfuncție sexuală		mai puțin frecvente
		Disfuncție erectilă	cu frecvență necunoscută
		Ginecomastie	foarte rare
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Astenie	rare
<b>Investigații diagnostice</b>	Nivel crescut al homocisteinei serice (vezi pct. 4.4)*****		foarte frecvente
	Uree serică crescută		rare
		Nivel crescut al fosfatazei alcaline serice;	rare
		Nivel crescut al creatinfosfokinazei serice	rare
		Hemoglobină glicozilată crescută	cu frecvență necunoscută
		Glucoză serică crescută	cu frecvență necunoscută

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Pancreatita*

\* În studiul FIELD, un studiu randomizat controlat cu placebo, efectuat la 9795 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, a fost observată o creștere semnificativă statistic a cazurilor de pancreatită la pacienții la care s-a administrat fenofibrat, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (0,8% versus 0,5%;  $p = 0,031$ ).

##### *Tromboembolism*

\*În studiul FIELD, s-a raportat o creștere semnificativă statistic a incidenței embolismului pulmonar (0,7% [32/4900 pacienți] în grupul placebo comparativ cu 1,1% [53/4895 pacienți] în grupul cu fenofibrat;  $p=0,022$ ) și o creștere nesemnificativă statistic a trombozei venoase profunde (placebo: 1,0% [48/4900 pacienți] versus fenofibrat 1,4% [67/4895 pacienți];  $p=0,074$ ).

##### *Miopatie*

\*\*Într-un studiu clinic, miopatia a apărut frecvent la pacienții aflați în tratament cu simvastatină 80 mg/zi în comparație cu pacienții tratați cu 20 mg/zi (1,0% respectiv 0,02%).

### *Sindrom de hipersensibilitate*

\*\*\* Un sindrom aparent de hipersensibilitate a fost raportat rareori, incluzând unele dintre următoarele caracteristici: angioedem, sindrom asemănător lupus ului eritematos sistemic, polimialgie reumatică, dermatomiozită, vasculită, trombocitopenie, eozinofilie, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), artrită și artralgie, urticarie, fotosensibilitate, febră, înroșirea feței, dispnee și stare de rău.

### *Diabet zaharat*

\*\*\*\* Diabet zaharat: Pacienții cu risc (glicemie á jeun între 5,6 și 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, trigliceride crescute, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați clinic și biochimic, conform ghidurilor naționale.

### *Nivel crescut al homocisteinei serice*

\*\*\*\*\* În studiul FIELD, creșterea medie a valorii homocisteinei serice la pacienții tratați cu fenofibrat a fost de 6,5 μmol/l și a fost reversibilă după întreruperea tratamentului cu fenofibrat.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

### *Cholib*

Nu este cunoscut un antidot specific. În cazul în care se suspectează un supradozaj, trebuie instituit tratament simptomatic și trebuie adoptate măsurile de susținere adecvate.

### *Fenofibrat*

S-au raportat numai cazuri extrem de rare de supradozaj cu fenofibrat. În majoritatea cazurilor, nu au fost raportate simptome de supradozaj. Fenofibratul nu poate fi eliminat prin hemodializă.

### *Simvastatină*

Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj cu simvastatină; doza maximă administrată a fost de 3,6 g. Toți pacienții și-au revenit fără sechele. Nu există un tratament specific în cazul unui supradozaj. În acest caz, trebuie adoptate măsuri simptomatice și de susținere.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Substanțe care modifică concentrația lipidelor, inhibitori de reductază HMG CoA în combinație cu alte substanțe care modifică concentrația lipidelor, codul ATC: C10BA04

### Mecanism de acțiune

#### *Fenofibrat*

Fenofibratul este un derivat de acid fibric ale cărui efecte de modificare a concentrației lipidelor raportate la om sunt mediate prin intermediul activării receptorului activat de proliferare a peroxizomilor de tip alfa (PPARα).

Prin intermediul activării PPARα, fenofibratul activează producerea lipoprotein lipazei și reduce producția apoproteinei CIII. Activarea PPARα induce, de asemenea, o creștere a sintezei apoproteinelor AI și AII.

### *Simvastatină*

Simvastatina, care este o lactonă inactivă, este hidrolizată în ficat până la forma activă corespunzătoare de acid betahidroxic, care are o activitate potentă de inhibare a HMG - CoA reductazei (3 hidroxi - 3 metilglutaril CoA reductază). Această enzimă catalizează conversia de HMG - CoA în mevalonat, o etapă precoce și limitantă de viteză în biosinteza colesterolului.

### *Cholib:*

Cholib conține fenofibrat și simvastatină, care au moduri diferite de acțiune, așa cum a fost prezentat mai sus.

### Efecte farmacodinamice

#### *Fenofibrat*

Studiile efectuate cu fenofibrat asupra fracțiilor lipoproteice au evidențiat scăderea valorilor LDL- C și a colesterolului VLDL (VLDL- C). Valoarea HDL- C este frecvent crescută. Valorile trigliceridelor LDL și VLDL sunt scăzute. Efectul global este o scădere a raportului dintre lipoproteinele cu densitate mică și foarte mică și lipoproteinele cu densitate mare.

Fenofibratul are, de asemenea, un efect uricozuric, care determină scăderea valorilor acidului uric cu aproximativ 25%

### *Simvastatină*

S-a demonstrat că simvastatina reduce concentrațiile de LDL- C normale sau crescute. LDL este alcătuit din proteine cu densitate foarte scăzută (VLDL) și este catabolizat predominant de receptorul LDL cu afinitate crescută. Mecanismul efectului de scădere a LDL- C al simvastatinei poate implica atât reducerea concentrației colesterolului VLDL (VLDL- C), cât și inducția receptorului LDL, conducând la o producție scăzută și la creșterea catabolismului LDL- C. Apolipoproteina B scade, de asemenea, substanțial în decursul tratamentului cu simvastatină. În plus, simvastatina crește moderat HDL- C și reduce TG plasmatic. Ca rezultat al acestor modificări, scad și rapoartele dintre colesterolul total supra HDL- C și LDL- C supra HDL- C.

### *Cholib*

Efectele simvastatinei și alte fenofibratului sunt complementare.

### Eficacitatea clinică și siguranța

#### *Cholib*

În cadrul programului clinic au fost realizate patru studii clinice pivot. În total, 7583 subiecți cu dislipidemie mixtă au fost incluși într-o perioadă de probă de 6 săptămâni de tratament cu statine. Dintre aceștia, 2474 subiecți au fost randomizați pentru un tratament de 24 săptămâni, la 1237 subiecți s-a administrat tratament concomitent cu fenofibrat și simvastatină și la 1230 s-a administrat statină în monoterapie, toate administrate seara. Tipul și doza de statină utilizată:

		Săptămâna 0 la Săptămâna 12		Săptămâna 12 la Săptămâna 24	
Studiu	Perioada de 6 săptămâni de probă cu statină	Statină în monoterapie	Combinație fenofibrat/simvastatină	Statină în monoterapie	Combinație fenofibrat/simvastatină
0501	simvastatină 20 mg	simvastatină 40 mg	simvastatină 20 mg	simvastatină 40 mg	simvastatină 40 mg
0502	simvastatină 40 mg	simvastatină 40 mg	simvastatină 40 mg	simvastatină 40 mg	simvastatină 40 mg
0503	Atorvastatină 10 mg	atorvastatină 10 mg	simvastatină 20 mg	atorvastatină 20 mg	simvastatină 40 mg
0504	pravastatină 40 mg	pravastatină 40 mg	simvastatină 20 mg	pravastatină 40 mg	simvastatină 40 mg

### *Cholib 145/40*

Studiul 0502 a evaluat o doză constantă a combinației fenofibrat-simvastatină comparativ cu statina pe perioada de 24 săptămâni a studiului dublu orb. Criteriul principal de eficacitate a fost superioritatea combinației fenofibrat 145 și simvastatină 40 mg comparativ cu simvastatină 40 mg asupra scăderii valorilor TG și LDL- C și creșterii valorilor HDL- C la 12 săptămâni.

Combinația de fenofibrat 145 mg și simvastatină 40 mg (F145/S40) a demonstrat superioritatea față de simvastatină 40 mg (S40) în scăderea TG și creșterea HDL- C la 12 și 24 săptămâni.

Combinația F145/S40 a demonstrat superioritatea față de S40 în scăderea valorii LDL- C numai la 24 de săptămâni, de la o reducere suplimentară nesemnificativă de 1,2% a LDL- C la 12 săptămâni la o reducere semnificativă statistic de 7,2% la 24 săptămâni.

<b>Modificări în procente ale valorilor TG, LDL- C și HDL- C față de valorile de referință la 12 și 24 săptămâni</b>				
<b>Analiza completă a probelor</b>				
<b>Parametru lipidic (mmol/l)</b>	<b>Feno 145+Simva 40 (N=221)</b>	<b>Simva 40 (N=219)</b>	<b>Comparație între tratamente*</b>	<b>Valoare P</b>
<b>După 12 săptămâni</b>	<b>Schimbare % medie (DS)</b>			
<b>TG</b>	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
<b>LDL- C</b>	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
<b>HDL- C</b>	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
<b>După 24 săptămâni</b>	<b>Schimbare % medie (DS)</b>			
<b>TG</b>	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
<b>LDL- C</b>	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
<b>HDL- C</b>	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

\*Comparația între tratamente constă în diferența dintre valorile medii LS pentru Feno 145 + Simva 40 și Simva 40, precum și ÎI de 95% corespunzător.

Rezultatele la 24 de săptămâni asupra parametrilor biologici monitorizați sunt prezentate în tabelul de mai jos.

F145/S40 a demonstrat o superioritate semnificativă statistic asupra tuturor parametrilor, cu excepția creșterii ApoA1.

<b>ANCOVA (analiza de covariație) a modificării procentuale a valorilor TC, non-HDL- C, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI și fibrinogenului față de valorile de referință la 24 de săptămâni – Analiza completă a probelor</b>					
<b>Parametru</b>	<b>Grup de tratament</b>	<b>N</b>	<b>Valori medii (DS)</b>	<b>Comparație între tratamente*</b>	<b>Valoare P</b>
<b>TC (mmol/l)</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-4,95 (18,59) 1,69 (20,45)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
<b>Non-HDL- C (mmol/l)</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-7,62 (23,94) 2,52 (26,42)	-10,33 (-14,94; -5,72)	<0,001
<b>Apo AI (g/l)</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	5,79 (15,96) 4,02 (13,37)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084

<b>ANCOVA (analiza de covariație) a modificării procentuale a valorilor TC, non-HDL- C, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI și fibrinogenului față de valorile de referință la 24 de săptămâni – Analiza completă a probelor</b>					
<b>Apo B (g/l)</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-2,95 (21,88) 6,04 (26,29)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
<b>Apo B/Apo AI</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
<b>Fibrinogen* (g/l)</b>	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

\*Comparația între tratamente constă în diferența dintre valorile medii LS pentru Feno 145 + Simva 40 și Simva 40, precum și ÎI de 95% corespunzător.  
DS (deviație standard) a valorilor LS (cele mai mici pătrate)

#### *Cholib 145/20*

Studiul 0501 a evaluat 2 doze diferite ale combinației fenofibrat-simvastatină, în comparație cu simvastatină 40 mg pe o perioadă de 24 săptămâni, dublu orb. Criteriul principal de eficacitate a fost superioritatea combinației fenofibrat 145 și simvastatină 20 mg comparativ cu simvastatină 40 mg asupra scăderii valorilor TG și creșterii HDL- C și non-inferioritatea în scăderea LDL- C la 12 săptămâni.

<b>Modificări medii, în procente, față de valorile de referință la 12 săptămâni Analiza completă a probelor</b>				
<b>Parametru</b>	<b>Feno 145+Simva 20 (N=493) Medie (DS)</b>	<b>Simva 40 (N=505) Medie (DS)</b>	<b>Comparație între tratamente*</b>	<b>Valoare P</b>
<b>TG (mmol/l)</b>	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
<b>LDL- C (mmol/l)</b>	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	NA
<b>HDL- C (mmol/l)</b>	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
<b>TC (mmol/l)</b>	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
<b>Non-HDL- C (mmol/l)</b>	-9,79 (21,32)	-9,79 (20,14)	-0,11 (-2,61; 2,39)	0,931
<b>Apo AI (g/l)</b>	3,97 (13,15)	0,94 (13,03)	2,98 (1,42; 4,55)	<0,001
<b>Apo B (g/l)</b>	-6,52 (21,12)	-7,97 (17,98)	1,22 (-1,19; 3,63)	0,320
<b>Apo B/Apo AI</b>	-8,49 (24,42)	-7,94 (18,96)	-0,73 (-3,44; 1,97)	0,595
<b>Fibrinogen (g/l)</b>	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

\*Comparație între tratamente: diferența dintre valorile medii LS pentru Feno 145 + Simva 20 și Simva 40, precum și intervalul de încredere de 95% asociat

După primele 12 săptămâni de tratament, combinația de fenofibrat 145 mg și simvastatină 20 mg a demonstrat superioritatea față de simvastatină 40 mg în scăderea TG și creșterea HDL- C, dar nu a îndeplinit criteriul de noninferioritate asupra LDL- C. Combinația fenofibrat 145 și simvastatină 20 mg a demonstrat o superioritate semnificativă statistic asupra creșterii valorii apoA1 și scăderii valorii fibrinogenului, comparativ cu simvastatina 40 mg.

#### Studiu de susținere

Studiul asupra lipidelor Acțiune pentru controlul riscului cardiovascular în diabet (ACCORD) a fost un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, care a inclus 5518 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu fenofibrat, în asociere cu simvastatină. Tratamentul asociat fenofibrat plus simvastatină nu a demonstrat diferențe semnificative în comparație cu simvastatina în monoterapie pentru rezultatul compozit primar în ceea ce privește infarctul miocardic fără evoluție letală, accidentul vascular fără evoluție letală și decesul de cauză cardiovasculară (raportul riscului [RR] 0,92; 95% ÎI 0,79-1,08, p = 0,32; reducere absolută a riscului: 0,74%). În subgrupul prespecificat de pacienți cu dislipidemie, definit ca acel grup aflat din terțila cu cele mai mici valori HDL- C ( $\leq 34$  mg/dl sau 0,88 mmol/l) și



terțila cu cele mai mari valori ale TG ( $\geq 204$  mg/dl sau 2,3 mmol/l) la momentul inițial, tratamentul asociat fenofibrat plus simvastatină a demonstrat o reducere relativă de 31% în comparație cu simvastatina în monoterapie în ceea ce privește rezultatul principal compus (raportul riscului [RR] 0,69; 95% ÎI 0,49-0,97,  $p = 0,03$ ; reducere absolută a riscului: 4,95%). O altă analiză de subgrup prespecificat a identificat o interacțiune semnificativă statistic a tratamentului în funcție de sex ( $p = 0,01$ ) indicând un posibil beneficiu al tratamentului asociat la bărbați ( $p = 0,037$ ), dar un risc potențial mai mare în ceea ce privește rezultatul principal la femeile la care se administrează tratamentul asociat comparativ cu simvastatina în monoterapie ( $p = 0,069$ ). Aceasta nu a fost observată în subgrupul de pacienți cu dislipidemie menționat anterior, dar nici nu a existat o dovadă clară a beneficiului terapeutic la femeile cu dislipidemie tratate cu fenofibrat plus simvastatină, iar un posibil efect nociv în acest subgrup nu poate fi exclus.

#### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Cholib la toate subgrupele de copii și adolescenți în dislipidemia mixtă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Raporturile medii geometrice și ÎI 90% pentru compararea ASC, ASC(0-t) și C<sub>max</sub> pentru acidul fenofibric, simvastatină și acidul simvastatinic din combinația în doză fixă a comprimatului Cholib 145 mg/40 mg a fost bioechivalentă cu administrarea în asociere a comprimatelor de 145 mg fenofibrat și 40 mg simvastatină, așa cum au fost utilizate în programul clinic, au fost cuprinse în intervalul de bioechivalență de 80-125%.

#### Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime (C<sub>max</sub>) de fenofibrat se obțin în primele 2 - 4 ore după administrarea orală. Concentrațiile plasmatice sunt stabile în timpul unui tratament continuu indiferent de persoană.

Fenofibratul este insolubil în apă și trebuie administrat împreună cu alimentele pentru a-i facilita absorbția. Utilizarea fenofibratului micronizat și a tehnologiei NanoCrystal® pentru forma comprimatelor de 145 mg fenofibrat crește absorbția.

Contrar formulelor anterioare de fenofibrat, concentrația plasmatică maximă și expunerea globală a acestei formule este independentă de aportul alimentar.

Un studiu referitor la efectul alimentelor, implicând administrarea formulei de fenofibrat sub forma comprimatului de 145 mg, pe subiecți sănătoși, bărbați și femei, în condiții de repaus alimentar și cu un prânz bogat în grăsimi, a indicat faptul că expunerea (AUC și C<sub>max</sub>) la acidul fenofibric nu este afectată de alimente. Prin urmare, fenofibratul din Cholib poate fi luat indiferent de aportul alimentar.

Studii de cinetică după administrarea unei singure doze și după tratament continuu au demonstrat că medicamentul nu se acumulează.

Simvastatina este o lactonă inactivă care este ușor hidrolizată in vivo la forma activă corespunzătoare de acid betahidroxic, un inhibitor potent al HMG-CoA reductazei. Hidroliza are loc în principal la nivel hepatic; rata de hidroliză în plasma umană este foarte lentă.

Simvastatina este absorbită bine și este metabolizată extensiv la primul pasaj hepatic. Metabolizarea la nivel hepatic este dependentă de fluxul sanguin hepatic. Ficatul este locul principal de acțiune al formei active. Disponibilitatea acidului betahidroxic în circulația sistemică după administrarea orală a unei doze de simvastatină este mai mică de 5% din doză. Concentrația plasmatică maximă a inhibitorilor activi este atinsă la aproximativ 1 - 2 ore după administrarea de simvastatină. Aportul concomitent de alimente nu afectează absorbția.

Farmacocinetica dozelor unice și multiple de simvastatină a demonstrat că nu apare o acumulare a medicamentului după administrarea mai multor doze.

#### Distribuție

Acidul fenofibric se leagă puternic de albumina plasmatică (mai mult de 99%).

Legarea de proteine a simvastatinei și a metabolitului său activ este > 95%.

#### Metabolizare și eliminare

După administrarea orală, fenofibratul este hidrolizat rapid de esteraze în metabolitul activ - acidul fenofibric. În plasmă nu poate fi detectat fenofibrat nemodificat. Fenofibratul nu este un substrat pentru CYP 3A4. Nu este implicat metabolismul hepatic microzomal.

Medicamentul este excretat în principal prin urină. Practic, tot medicamentul este eliminat în 6 zile. Fenofibratul este excretat în principal sub formă de acid fenofibric și de glucurono - conjugat. La pacienții în vârstă, clearance-ul plasmatic total aparent al acidul fenofibric nu este modificat.

Studii de cinetică după administrarea unei singure doze și după tratament continuu au demonstrat că medicamentul nu se acumulează. Acidul fenofibric nu este eliminat prin hemodializă.

Timpul de înjumătățire plasmatică mediu: timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminarea acidului fenofibric este de aproximativ 20 ore.

Simvastatina este un substrat al CYP 3A4 și al transportorului de eflux al BCRP. Simvastatina este preluată în mod activ în hepatocite de transportorul OATP1B1. Metaboliții principali ai simvastatinei, prezenți în plasma umană, sunt acidul betahidroxic și patru metaboliți suplimentari. În urma administrării unei doze orale de simvastatină radioactivă la bărbat, 13% din radioactivitate a fost excretată prin urină și 60% prin materiile fecale în primele 96 ore. Cantitatea recuperată în materiile fecale reprezintă echivalenții absorbiți ai medicamentului excretați în bilă, precum și medicamentul neabsorbit. După administrarea prin injecție intravenoasă a metabolitului acid betahidroxic, timpul mediu de înjumătățire a fost de 1,9 ore. În medie numai 0,3% din doza administrată intravenos a fost excretată în urină sub formă de inhibitori.

Efectele administrării repetate de fenofibrat asupra farmacocineticii unei singure doze sau dozelor multiple de simvastatină au fost investigate în două studii mici (n=12), urmate de un studiu mai mare (n= 85) la subiecți sănătoși.

Într-un studiu, ASC a acidului simvastatinic (ASV), un metabolit major al simvastatinei, a fost redusă cu 42% (90% ÎI 24%-56%) atunci când o singură doză de 40 mg simvastatină a fost asociată cu administrarea repetată de fenofibrat 160 mg. În celălalt studiu [Bergman și colab., 2004], administrarea concomitentă repetată de simvastatină 80 mg și fenofibrat 160 mg a dus la o reducere a ASC a acidului simvastatinic cu 36% (90% ÎI 30%-42%). În studiul mai mare s-a observat o reducere cu 21% (90% ÎI 14%-27%) a ASC a acidului simvastatinic după administrarea concomitentă repetată de simvastatină 40 mg și fenofibrat 145 mg seara. Acest rezultat nu diferă semnificativ față de reducerea cu 29% (90% ÎI 22%-35%) a ASC a acidului simvastatinic observată atunci când administrarea concomitentă s-a făcut la un interval de 12 ore: simvastatină 40 mg seara și fenofibrat 145 mg dimineața.

Nu a fost investigat dacă fenofibratul are efect asupra altui metabolit activ al simvastatinei.

Mecanismul exact de interacțiune nu este cunoscut. Din datele clinice disponibile, efectul reducerii LDL- C nu a fost considerat a fi semnificativ diferit față de monoterapia cu simvastatină atunci când s-a urmărit valoarea LDL- C în momentul inițierii tratamentului.

Administrarea repetată de simvastatină 40 sau 80 mg, cea mai mare doză înregistrată, nu a afectat nivelul plasmatic al acidului fenofibric în starea de echilibru.

#### Grupe speciale de pacienți

Purtătorii alelei c.521T>C ai genei SLCO1B1 au o activitate mai mică a OATP1B1. În comparație cu pacienții care au genotipul cel mai frecvent (TT), expunerea medie (ASC) la principalul metabolit activ, acidul simvastatinic, este de 120% la purtătorii heterozigoți (CT) ai alelei C și de 221% la purtătorii homozigoți (CC). Alela C se înregistrează cu o frecvență de 18% în populația europeană. La pacienții cu polimorfism SLCO1B1 există riscul unei expuneri crescute la simvastatină, ceea ce ar putea determina un risc crescut de rabdomioliză (vezi pct. 4.4).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au efectuat studii preclinice cu combinația în doze fixe Cholib.

#### *Fenofibrat*

Studiile de toxicitate acută nu au relevat informații semnificative privind toxicitatea specifică a fenofibratului.

În cadrul unui studiu non-clinic cu administrare orală de acid fenofibric, metabolitul activ al fenofibratului, timp de trei luni, pe șobolan, s-a observat o toxicitate pentru musculatura scheletică (în special pentru cea bogată în miofibre de tip I - oxidative lent) și degenerare cardiacă, anemie și scăderea greutatei ponderale, la niveluri de expunere de  $\geq 50$  ori față de expunerea umană pentru toxicitate scheletică și de  $>15$  ori pentru cardiomiotoxicitate.

Ulcere reversibile și eroziuni ale tractului gastro-intestinal s-au observat în cadrul studiilor cu durată de 3 luni la câine, la expuneri de aproximativ 7 ori ASC clinică.

Studiile de mutagenitate cu fenofibrat au fost negative.

În cazul șoarecilor și șobolanilor, s-au descoperit tumori la nivelul ficatului în cadrul studiilor de carcinogenitate, acestea putând fi atribuite proliferării peroxizomilor. Aceste modificări sunt specifice rozătoarelor și nu au fost observate pentru alte specii la niveluri comparabile ale dozelor. Aceasta nu are nicio relevanță privind utilizarea terapeutică la om.

Studiile la șoarece, șobolan și iepure nu au evidențiat efecte teratogene. Efectele toxice asupra embrionului au fost observate la doze cuprinse în intervalul de toxicitate maternă. La doze mari s-au observat o prelungire a perioadei de gestație și dificultăți la naștere.

Nu au fost detectate efecte asupra fertilității în studiile non-clinice cu fenofibrat privind efectele toxice asupra funcției de reproducere; s-au observat însă o vacuolizare testiculară și o hipospermie reversibilă și o imaturitate a ovarelor în cazul câinilor tineri, în cadrul studiilor de toxicitate cu acid fenofibric, după doze repetate.

#### *Simvastatină*

Conform studiilor convenționale la animale privind proprietățile farmacodinamice, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea, nu există alte riscuri pentru pacient care să fie de așteptat din perspectiva mecanismului farmacologic. La dozele maxim tolerate la șobolan și iepure, simvastatina nu a produs malformații fetale și nu a avut niciun efect asupra fertilității, funcției de reproducere sau dezvoltării neonatale.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Nucleul comprimatului:

Butilhidroxianizol (E320)  
Lactoză monohidrat  
Laurilsulfat de sodiu

Amidon, pregelatinizat (din porumb)  
Docusat de sodiu  
Zaharoză  
Acid citric monohidrat (E330)  
Hipromeloză (E464)  
Crospovidonă (E1202)  
Stearat de magneziu (E572)  
Celuloză microcristalină silicifiată (alcătuită din microcristale de celuloză și siliciu anhidru coloidal)  
Acid ascorbic (E300).

**Filmul:**

Alcool poli(vinilic), parțial hidrolizat (E1203)  
Dioxid de titaniu (E171)  
Talc (E553b)  
Lecitină (derivată din boabe de soia (E322))  
Gumă xantan (E415)  
Oxid roșu de fer (E172)

**6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

**6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

**6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere Al/Al  
Mărimea ambalajului: 10, 30 și 90 comprimate filmate.  
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublin  
Irlanda

**8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/866/003-004

EU/1/13/866/006

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 26 august 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 mai 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în termen de șase luni de la autorizare. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**



## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cholib 145 mg/20 mg comprimate filmate  
fenofibrat/simvastatină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține fenofibrat 145 mg și simvastatină 20 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține: lactoză, zaharoză, lecitină (derivată din boabe de soia (E322)), galben amurg FCF (E110).

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate filmate  
30 comprimate filmate  
90 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Utilizare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublin  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/866/001 10 comprimate filmate  
EU/1/13/866/002 30 comprimate filmate  
EU/1/13/866/005 90 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cholib 145 mg/20 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

< PC: {număr} [cod medicament]  
SN: {număr} [număr de serie]  
NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]>

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cholib 145 mg/20 mg comprimate  
fenofibrat/simvastatină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Viatis

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cholib 145 mg/40 mg comprimate filmate  
fenofibrat/simvastatină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține fenofibrat 145 mg și simvastatină 40 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține: lactoză, zaharoză, lecitină (derivată din boabe de soia (E322))

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate filmate  
30 comprimate filmate  
90 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Utilizare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublin  
Irlanda

**12. NUMĂRULELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/866/003 10 comprimate filmate  
EU/1/13/866/004 30 comprimate filmate  
EU/1/13/866/006 90 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cholib 145 mg/40 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

< PC: {număr} [cod medicament]  
SN: {număr} [număr de serie]  
NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]>

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cholib 145 mg/40 mg comprimate  
fenofibrat/simvastatină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Viatis

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**



## **Prospect: Informații pentru utilizator**

### **Cholib 145 mg/20 mg comprimate filmate**

fenofibrat/simvastatină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Cholib și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Cholib
3. Cum să luați Cholib
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cholib
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Cholib și pentru ce se utilizează**

Cholib conține două substanțe active diferite: fenofibrat (aparține clasei de medicamente denumite „fibrati”) și simvastatină (aparține clasei de medicamente denumite „statine”). Ambele sunt utilizate pentru a reduce nivelurile colesterolului total, colesterolului „rău” (colesterol LDL) și substanțelor grase denumite trigliceride din sânge. În plus, ambele cresc nivelurile colesterolului „bun” (colesterol HDL).

#### **Ce trebuie să știu despre colesterol și trigliceride?**

Colesterolul este una din diferitele grăsimi prezente în sânge. Colesterolul dumneavoastră total este compus în principal din colesterol LDL și colesterol HDL.

Colesterolul LDL este adesea numit colesterol „rău” deoarece se poate acumula în pereții arterelor și poate forma plăci. În timp, acumularea de plăci poate cauza înfundarea arterelor.

Colesterolul HDL este adesea numit colesterol „bun” deoarece ajută la prevenirea acumulării în artere a colesterolului „rău” și protejează împotriva bolilor de inimă.

Trigliceridele sunt un alt tip de grăsimi din sânge. Ele pot crește riscul dumneavoastră de a avea probleme cu inima.

La majoritatea oamenilor, la început nu sunt semne de probleme privind colesterolul sau trigliceridele. Medicul dumneavoastră vă poate măsura valorile concentrațiilor lipidelor printr-o simplă analiză de sânge. Mergeți regulat la medic pentru a urmări evoluția valorilor concentrațiilor dumneavoastră de lipide.

Cholib este utilizat la adulți cu risc crescut pentru apariția unor probleme cum sunt infarctul miocardic și accidentul vascular și care au valori sanguine crescute pentru 2 tipuri de grăsimi (trigliceride și colesterol LDL). Este administrat pentru a reduce valoarea trigliceridelor și a crește colesterolul „bun”

(colesterolul HDL) la pacienți la care colesterolul „rău” (colesterolul LDL) este deja ținut sub control numai cu simvastatină în doză de 20 mg.

În timpul tratamentului cu Cholib trebuie să urmați o un regim alimentar cu un conținut redus de grăsimi sau să luați alte măsuri (de exemplu exercițiu fizic, scădere în greutate).

## **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Cholib**

### **Nu luați Cholib:**

- Dacă sunteți alergic la fenofibrat sau simvastatină sau la oricare dintre celelalte componente ale Cholib (enumerate la pct. 6)
- Dacă sunteți alergic la alune, ulei de arahide, lecitină din soia sau la substanțele similare sau dacă luați alte medicamente din cauza unei reacții alergice sau a unor leziuni la nivelul pielii cauzate de soare sau de lumină UV (aceste medicamente includ alți fibrați și un medicament antiinflamator numit „ketoprofen”)
- Dacă aveți probleme cu ficatul sau cu vezica biliară
- Dacă aveți pancreatită (pancreas inflamă, ce cauzează dureri abdominale), care nu este determinată de niveluri crescute ale grăsimilor din sânge
- Dacă aveți probleme moderate sau severe cu rinichii
- Dacă ați avut afecțiuni musculare asociate tratamentului pentru reducerea valorii grăsimilor din sânge cu substanța activă din acest medicament sau cu alte statine (de exemplu atorvastatină, pravastatină sau rosuvastatină) sau fibrați (de exemplu bezafibrat sau gemfibrozil)
- Dacă utilizați deja următoarele medicamente:
  - o danazol (un hormon sintetizat de om, utilizat în tratamentul endometriozei)
  - o ciclosporină (un medicament utilizat adesea în cazul pacienților cu transplant de organe)
  - o itraconazol, ketoconazol, fluconazol sau posaconazol (medicamente pentru infecții fungice)
  - o inhibitori ai proteazelor HIV, cum sunt indinavir, nelfinavir, ritonavir și saquinavir (medicamente utilizate pentru infecțiile din HIV și SIDA)
  - o cobicistat (medicament utilizat în infecția cu HIV)
  - o glecaprevir sau pibrentasvir (utilizate pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei C)
  - o eritromicină, claritromicină sau telitromicină (medicamente pentru infecții bacteriene)
  - o nefazodonă (un medicament antidepresiv)
- Dacă sunteți deja tratat și urmați în continuare un tratament cu:
  - o un fibrat (de exemplu gemfibrozil)
  - o o statină (medicamente pentru reducerea nivelului grăsimilor din sânge, de exemplu simvastatină, atorvastatină)
- Dacă aveți sub 18 ani
- Dacă sunteți gravidă sau alăptați

Nu luați Cholib dacă vreuna dintre situațiile de mai sus vi se aplică. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Atenționări și precauții:**

Înainte să luați Cholib, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți glandă tiroidă hipoactivă (hipotiroidism)
- urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală. Este posibil să fie necesar să nu mai luați Cholib pentru o scurtă perioadă de timp.
- consumați cantități mari de alcool (peste 21 unități (210 ml) pe săptămână de alcool pur)
- dacă aveți dureri în piept și aveți senzația de lipsă de aer. Acestea pot fi semnele unui cheag de sânge la nivelul plămânilor (embolism pulmonar)
- aveți afecțiuni grave ale plămânilor

- aveți afecțiuni ale rinichilor
- dumneavoastră sau un membru de familie apropiat aveți de o afecțiune musculară ereditară
- luați, ați luat sau vi s-a administrat în ultimele 7 zile un medicament denumit acid fusidic (un medicament pentru infecții bacteriene)
- luați medicamente antivirale pentru hepatită C, cum ar fi elbasvir sau grazoprevir (utilizate pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei C)
- aveți sau ați avut miastenie (o boală care produce slăbiciune musculară generală, inclusiv, în unele cazuri, la nivelul mușchilor implicați în respirație) sau miastenie oculară (o boală care produce slăbiciune la nivelul mușchilor oculari), întrucât statinele pot uneori să agraveze boala sau să ducă la apariția miasteniei (vezi punctul 4).

Dacă vreuna dintre situațiile listate mai sus vi se aplică, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați Cholib. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți o slăbiciune musculară permanentă. Pot fi necesare analize suplimentare pentru diagnosticarea acesteia și utilizarea altor medicamente pentru a trata această slăbiciune.

Înainte să începeți administrarea Cholib, medicul dumneavoastră trebuie să vă facă o analiză de sânge. Aceasta pentru a vă verifica funcția ficatului.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă facă o analiză de sânge pentru a vă verifica funcția ficatului după ce începeți să luați Cholib.

Cât timp urmați tratamentul cu acest medicament, medicul dumneavoastră vă va monitoriza îndeaproape dacă aveți diabet zaharat sau dacă prezentați riscul de a face diabet zaharat. Este probabil să prezentați riscul de a face diabet zaharat dacă aveți niveluri crescute ale zaharurilor și grăsimilor din sânge, dacă sunteți supraponderal și aveți tensiune arterială mare.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă facă o analiză de sânge pentru a vă verifica musculatura, înainte și după începerea tratamentului.

### **Copii și adolescenți**

Cholib nu trebuie administrat copiilor și adolescenților (cu vârsta sub 18 ani).

### **Cholib împreună cu alte medicamente:**

Este important să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta include și medicamentele fără prescripție medicală, inclusiv cele din plante.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați vreunul dintre următoarele medicamente:

- o danazol (un hormon sintetizat de om, utilizat în tratamentul endometriozei)
- o ciclosporină (un medicament utilizat adesea în cazul pacienților cu transplant de organe)
- o itraconazol, ketoconazol, fluconazol sau posaconazol (medicamente pentru infecții fungice)
- o inhibitori ai proteazelor HIV, cum sunt indinavir, nelfinavir, ritonavir și saquinavir (medicamente utilizate pentru infecțiile HIV și SIDA)
- o cobicistat (medicament utilizat în infecția cu HIV)
- o glecaprevir sau pibrentasvir (utilizate pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei C)
- o eritromicină, claritromicină sau telitromicină (medicamente pentru infecții bacteriene)
- o nefazodonă (un medicament antidepresiv)
- o un fibrat (de exemplu, fenofibrat, gemfibrozil)

o statină (de exemplu, simvastatină, atorvastatină)

Nu luați Cholib dacă vreuna dintre situațiile listate mai sus vi se aplică. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați vreunul dintre următoarele medicamente (dacă luați Cholib împreună cu oricare dintre aceste medicamente, riscul afecțiunilor musculare poate să crească):

- doze mari de cel puțin 1 gram pe zi de niacin (acid nicotinic) sau un tratament ce conține niacin (medicament pentru reducerea nivelurilor grăsimilor din sânge)
- colchicină (un medicament utilizat pentru tratamentul gutei).

Nu luați acid fusidic (medicament pentru infecții bacteriene) cât timp utilizați acest medicament.

Ca și în cazul medicamentelor listate anterior, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați vreunul dintre următoarele medicamente:

- anticoagulante cum sunt: warfarină, fluindionă, fenprocumonă sau acenocumarol (medicamente ce previn formarea cheagurilor de sânge)
- pioglitazonă (o clasă particulară de medicamente pentru tratamentul diabetului)
- rifampicină (un medicament utilizat pentru tratamentul tuberculozei)
- elbasvir sau grazoprevir (utilizate pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei C)

Dacă vreuna dintre situațiile listate mai sus vi se aplică, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați Cholib. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Cholib împreună cu alimente și băuturi**

Sucul de grepfrut conține una sau mai multe componente ce alterează modul în care corpul utilizează Cholib. Nu consumați suc de grepfrut împreună cu Cholib, deoarece aceasta poate să crească riscul afecțiunilor musculare.

### **Sarcina și alăptarea**

- Nu luați Cholib dacă sunteți gravidă, dacă intenționați să rămâneți gravidă sau dacă credeți că ați putea fi gravidă. Dacă rămâneți gravidă în timp ce luați Cholib, întrerupeți tratamentul imediat și contactați medicul dumneavoastră.
- Nu luați Cholib dacă alăptați sau dacă intenționați să vă alăptați copilul, deoarece nu se știe dacă acest medicament este transferat în laptele matern.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor:**

Nu este de așteptat ca Cholib să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi instrumente sau utilaje. Cu toate acestea, trebuie ținut cont că la unele persoane pot apărea amețeli după utilizarea Cholib.

### **Informații importante privind unele componente ale Cholib**

Cholib conține tipuri de zaharuri denumite lactoză și zaharoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a informat că aveți o intoleranță la anumite zaharuri, adresați-vă medicului înainte de a lua acest medicament.

Cholib conține lecitină din soia. Dacă sunteți alergic la alune, soia sau ulei de arahide, nu utilizați Cholib.

Cholib conține galben amurg FCF (E110) care poate determina reacții alergice.

### **3. Cum să luați Cholib**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră va stabili doza corespunzătoare pentru dumneavoastră, în funcție de starea dumneavoastră, de tratamentul curent și de starea riscurilor personale.

Doza uzuală este de un comprimat filmat pe zi.

Puteți lua Cholib cu sau fără alimente.

Înghițiți comprimatul filmat cu un pahar cu apă.

Nu sfărâmați sau mestecați comprimatul filmat.

Cât timp luați Cholib trebuie să urmați o un regim alimentar cu un conținut redus de grăsimi sau să luați alte măsuri (de exemplu, exercițiu fizic, scădere în greutate).

#### **Dacă luați mai mult Cholib decât trebuie**

Dacă ați luat mai mult Cholib decât trebuie sau dacă altcineva a luat medicamentul, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau contactați cel mai apropiat spital.

#### **Dacă uitați să luați Cholib**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat. Luați următorul comprimat filmat, la ora obișnuită, a doua zi. Dacă sunteți îngrijorat în această privință, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, Cholib poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

- Durerea, sensibilitatea sau slăbiciunea musculară inexplicabilă poate fi semnul unei degradări musculare. Informați medicul imediat dacă prezentați aceste simptome. Aceasta deoarece, în cazuri rare, au fost raportate cazuri cu afecțiuni musculare grave, incluzând degradarea musculaturii, determinând astfel afecțiuni renale; în cazuri foarte rare, au survenit decese. În comparație cu utilizarea doar a unui fibrat sau a unei statine, riscul degradării musculare crește atunci când luați aceste 2 medicamente împreună, cum este cazul pentru Cholib. Riscul este mai mare la femei și la pacienții de peste 65 de ani.

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse grave după ce au utilizat fenofibrat sau simvastatină (ambele fiind substanțe active în Cholib):

- reacții de hipersensibilitate (alergice) incluzând: umflarea feței, a limbii sau a gâtului care poate provoca dificultăți de respirație (angioedem) (reacții adverse rare)
- o reacție alergică gravă care poate provoca dificultăți de respirație sau amețeli (anafilaxie) (reacție adverse foarte rară)
- reacții de hipersensibilitate la Cholib cu simptome cum sunt: dureri sau inflamații ale articulațiilor, inflamația vaselor de sânge, vânătași neobișnuite, erupții și umflături pe piele,

urticarie, sensibilitatea a pielii la soare, febră, înroșire trecătoare a feței, dificultăți de respirație și stare de rău, manifestări asemănătoare lupusului (inclusiv erupție trecătoare pe piele, afectare articulară și efecte asupra celulelor albe sanguine)

- crampe sau dureri musculare, sensibilitate sau slăbiciune, ruptură musculară - acestea pot fi semnele inflamării sau deteriorării musculare, putând determina afecțiuni renale sau chiar decesul
- dureri de stomac - acestea pot fi semnele inflamării pancreasului (pancreatită)
- dureri în piept și senzație de respirație tăiată - acestea pot fi semnele unui cheag de sânge la nivelul plămânilor (embolism pulmonar)
- durere, înroșirea sau umflarea picioarelor - acestea pot fi semnele unui cheag de sânge la nivelul picioarelor (tromboză venoasă profundă)
- îngălbenirea pielii și a globilor oculari (icter) sau o creștere a enzimelor ficatului - acestea pot fi semnele inflamării ficatului (hepatită și insuficiență hepatică).
- sensibilitate crescută a pielii la lumina soarelui, la lămpi solare și la paturi solare
- erupții care pot apărea pe piele sau răni la nivelul gurii (erupții lichenoide induse de medicament)

Dacă prezentați oricare dintre reacțiile adverse grave listate anterior, încetați să mai luați Cholib și adresați-vă medicului dumneavoastră imediat sau mergeți la camera de urgențe a celui mai apropiat spital - este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență.

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse după ce au luat Cholib, fenofibrat sau simvastatină:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți):

- Creștere a nivelului creatininei din sânge (substanță secretată de rinichi)
- Creștere a nivelului homocisteinei din sânge (nivelul prea ridicat al acestui aminoacid în sânge este asociat cu risc înalt de boli coronariene ischemice, accidente vasculare și afecțiuni vasculare periferice, cu toate că nu a fost stabilită o legătură de cauzalitate)

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

- creșterea numărului de trombocite din sânge
- creșterea nivelului indicatorilor funcției ficatului (transaminaze) în analizele de sânge
- tulburări digestive (dureri de stomac, greață, vărsături, diaree și flatulență)
- infecții ale tractului respirator superior

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 pacienți):

- afecțiuni musculare
- calculi biliari
- erupții trecătoare pe piele, prurit, pete roșii pe piele.
- dureri de cap
- dificultăți sexuale

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de pacienți):

- scăderea numărului de hematii din sânge (anemie)
- amorțeală sau slăbiciune la nivelul brațelor și picioarelor
- confuzie
- senzație de amețală
- senzație de epuizare (astenie)
- creștere a nivelului de uree (produsă de rinichi) evidențiată prin analize
- creștere a nivelului de gamma-glutamyltransferază (produsă de ficat) evidențiată prin analize

- creștere a nivelului fosfatazei alcaline (produsă de sistemul biliar) evidențiată prin analize
- creștere a nivelului creatinfosfokinazei (produsă de mușchi) evidențiată prin analize
- scădere a hemoglobinei (care transportă oxigenul în sânge) și a numărului celulelor albe din sânge - evidențiată prin analize.
- tulburări ale somnului
- memorie slabă sau pierderea memoriei
- căderea părului
- constipație
- dispepsie
- vedere încetșată; tulburări de vedere

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 pacienți):

- ginecomastie (mărirea sânilor la bărbați)

Au fost raportate și următoarele reacții adverse, dar frecvența lor nu poate fi estimată din informațiile disponibile (frecvență necunoscută):

- erupții pe piele alergice severe cu vezicule
- complicații cauzate de calculi biliari, de exemplu colici din cauza calculilor din canalul biliar, infecții la nivelul canalelor biliare sau veziculei biliare
- diabet zaharat
- disfuncție erectilă
- senzație de depresie
- tulburări ale somnului, inclusiv coșmaruri
- afecțiuni pulmonare specifice, cu dificultăți de respirație (boală pulmonară interstițială)
- slăbiciune musculară permanentă
- creștere a nivelurilor de hemoglobină glucozilată și de glucoză din sânge (markeri pentru controlul glucozei din sânge în cazul diabetului zaharat) evidențiată prin analize
- miastenia gravis (o boală care produce slăbiciune musculară generală, inclusiv, în unele cazuri, la nivelul mușchilor implicați în respirație). Miastenie oculară (o boală care produce slăbiciune la nivelul mușchilor oculari). Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor care se agravează după perioade de activitate, vedere dublă sau cădere a pleoapelor, dificultăți la înghițire sau dificultăți la respirație.

## **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Cholib**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Cholib după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Cholib**

Substanțele active sunt fenofibratul și simvastatina. Fiecare comprimat filmat conține fenofibrat 145 mg și simvastatină 20 mg.

Acest medicament conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică, practic, „nu conține sodiu”.

Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatului:

Hidroxianisol butilat (E320), lactoză monohidrat, lauril sulfat de sodiu, amidon, pregelatinizat (din porumb), docusat de sodiu, zaharoză, acid citric monohidrat (E330), hipromeloză (E464), crospovidonă (E1202), stearat de magneziu (E572), celuloză microcristalină silicifiată (compusă din celuloză, microcristalină și siliciu coloidal anhidru), acid ascorbic (E300).

Învelișul filmat:

Alcool poli(vinilic), parțial hidrolizat (E1203), dioxid de titan (E171), talc (E553b), lecitină (derivată din boabe de soia(E322)), gumă xantan (E415), oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172), galben amurg FCF (E110).

### **Cum arată Cholib și conținutul ambalajului**

Comprimat filmat oval, biconvex, de culoare arămie, cu margini rotunjite și având marcat 145/20 pe o față. Dimensiunile comprimatului sunt aproximativ 19.3 x 9.3 mm, iar greutatea este aproximativ 734 mg.

Comprimatele sunt furnizate în cutii de carton cu blistere ce conțin 10, 30 sau 90 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

#### **Deținătorul autorizației de punere pe piață:**

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

#### **Fabricantul:**

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

Viatrix  
Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

#### **Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

#### **Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: + 359 2 4455 400

#### **Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

#### **Österreich**

Viatrix Austria GmbH  
Tel: + 43 1 863 90



**Česká republika**

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

**Danmark**

Viatriis ApS  
Tlf. +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatriis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363052

**Ελλάδα**

Viatriis Hellas Ltd  
Τηλ.: +30 2100 100 002

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatriis SIA  
Tel: + 371 67 605 580

**Lietuva**

Viatriis UAB  
Tel: +370 52 051 288

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatriis  
Tel/Tél: + 32 2 658 6100

**Magyarország**

Viatriis Healthcare Kft  
Tel: +36 1 465 2100

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatriis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatriis AB  
Tel: +46 8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Ltd  
Tel: +353 18711600

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

### **Cholib 145 mg/40 mg comprimate filmate**

fenofibrat/simvastatină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Cholib și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Cholib
3. Cum să luați Cholib
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cholib
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Cholib și pentru ce se utilizează**

Cholib conține două substanțe active diferite: fenofibrat (aparține clasei de medicamente denumite „fibrati”) și simvastatină (aparține clasei de medicamente denumite „statine”). Ambele sunt utilizate pentru a reduce nivelurile colesterolului total, colesterolului „rău” (colesterol LDL) și substanțelor grase denumite trigliceride din sânge. În plus, ambele cresc nivelurile colesterolului „bun” (colesterol HDL).

#### **Ce trebuie să știu despre colesterol și trigliceride?**

Colesterolul este una din diferitele grăsimi prezente în sânge. Colesterolul dumneavoastră total este compus în principal din colesterol LDL și colesterol HDL.

Colesterolul LDL este adesea numit colesterol „rău” deoarece se poate acumula în pereții arterelor și poate forma plăci. În timp, acumularea de plăci poate cauza înfundarea arterelor.

Colesterolul HDL este adesea numit colesterol „bun” deoarece ajută la prevenirea acumulării în artere a colesterolului „rău” și protejează împotriva bolilor de inimă.

Trigliceridele sunt un alt tip de grăsimi din sânge. Ele pot crește riscul dumneavoastră de a avea probleme cu inima.

La majoritatea oamenilor, la început nu sunt semne de probleme privind colesterolul sau trigliceridele. Medicul dumneavoastră vă poate măsura valorile concentrațiilor lipidelor printr-o simplă analiză de sânge. Mergeți regulat la medic pentru a urmări evoluția valorilor concentrațiilor dumneavoastră de lipide.

Cholib este utilizat la adulți cu risc crescut pentru apariția unor probleme cum sunt infarctul miocardic și accidentul vascular și care au valori sanguine crescute pentru 2 tipuri de grăsimi (trigliceride și colesterol LDL). Este administrat pentru a reduce valoarea trigliceridelor și a crește colesterolul „bun”

(colesterolul HDL) la pacienți la care colesterolul „rău” (colesterolul LDL) este deja ținut sub control numai cu simvastatină în doză de 40 mg.

În timpul tratamentului cu Cholib trebuie să urmați o un regim alimentar cu un conținut redus de grăsimi sau să luați alte măsuri (de exemplu exercițiu fizic, scădere în greutate).

## **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Cholib**

### **Nu luați Cholib:**

- Dacă sunteți alergic la fenofibrat sau simvastatină sau la oricare dintre celelalte componente ale Cholib (enumerate la pct. 6)
- Dacă sunteți alergic la alune, ulei de arahide, lecitină din soia sau la substanțele similare sau dacă luați alte medicamente din cauza unei reacții alergice sau a unor leziuni la nivelul pielii cauzate de soare sau de lumină UV (aceste medicamente includ alți fibrați și un medicament antiinflamator numit „ketoprofen”)
- Dacă aveți probleme cu ficatul sau cu vezica biliară
- Dacă aveți pancreatită (pancreas inflamă, ce cauzează dureri abdominale), care nu este determinată de niveluri crescute ale grăsimilor din sânge
- Dacă aveți probleme moderate sau severe cu rinichii
- Dacă ați avut afecțiuni musculare asociate tratamentului pentru reducerea valorii grăsimilor din sânge cu substanța activă din acest medicament sau cu alte statine (de exemplu atorvastatină, pravastatină sau rosuvastatină) sau fibrați (de exemplu bezafibrat sau gemfibrozil)
- Dacă utilizați deja următoarele medicamente:
  - o danazol (un hormon sintetizat de om, utilizat în tratamentul endometriozei)
  - o ciclosporină (un medicament utilizat adesea în cazul pacienților cu transplant de organe)
  - o itraconazol, ketoconazol, fluconazol sau posaconazol (medicamente pentru infecții fungice)
  - o inhibitori ai proteazelor HIV, cum sunt indinavir, nelfinavir, ritonavir și saquinavir (medicamente utilizate pentru infecțiile din HIV și SIDA)
  - o cobicistat (medicament utilizat în infecția cu HIV)
  - o eritromicină, claritromicină sau telitromicină (medicamente pentru infecții bacteriene)
  - o nefazodonă (un medicament antidepresiv)
  - o amiodaronă (un medicament pentru bătăi neregulate ale inimii) sau verapamil (un medicament pentru tensiune arterială crescută, dureri în piept asociate cu boli de inimă sau pentru alte afecțiuni cardiace)
  - o medicamente antivirale pentru hepatită C, cum ar fi elbasvir, grazoprevir, glecaprevir sau pibrentasvir (utilizate pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei C)
- Dacă sunteți deja tratat și urmați în continuare un tratament cu:
  - o un fibrat (de exemplu gemfibrozil)
  - o o statină (medicamente pentru reducerea nivelului grăsimilor din sânge, de exemplu simvastatină, atorvastatină)
- Dacă aveți sub 18 ani
- Dacă sunteți gravidă sau alăptați

Nu luați Cholib dacă vreuna dintre situațiile de mai sus vi se aplică. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Atenționări și precauții:**

Înainte să luați Cholib, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți glandă tiroidă hipoactivă (hipotiroidism)
- urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală. Este posibil să fie necesar să nu mai luați Cholib pentru o scurtă perioadă de timp.
- consumați cantități mari de alcool (peste 21 unități (210 ml) pe săptămână de alcool pur)

- dacă aveți dureri în piept și aveți senzația de lipsă de aer. Acestea pot fi semnele unui cheag de sânge la nivelul plămânilor (embolism pulmonar)
- aveți de afecțiuni grave ale plămânilor
- aveți de afecțiuni ale rinichilor
- dumneavoastră sau un membru de familie apropiat aveți de o afecțiune musculară ereditară
- luați, ați luat sau vi s-a administrat în ultimele 7 zile un medicament denumit acid fusidic (un medicament pentru infecții bacteriene)
- luați medicamente antivirale pentru hepatită C, cum ar fi elbasvir sau grazoprevir (utilizate pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei C)
- aveți sau ați avut miastenie (o boală care produce slăbiciune musculară generală, inclusiv, în unele cazuri, la nivelul mușchilor implicați în respirație) sau miastenie oculară (o boală care produce slăbiciune la nivelul mușchilor oculari), întrucât statinele pot uneori să agraveze boala sau să ducă la apariția miasteniei (vezi punctul 4).

Dacă vreuna dintre situațiile listate mai sus vi se aplică, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați Cholib. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți o slăbiciune musculară permanentă. Pot fi necesare analize suplimentare pentru diagnosticarea acesteia și utilizarea altor medicamente pentru a trata această slăbiciune.

Înainte să începeți administrarea Cholib, medicul dumneavoastră trebuie să vă facă o analiză de sânge. Aceasta pentru a vă verifica funcția ficatului.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă facă o analiză de sânge pentru a vă verifica funcția ficatului după ce începeți să luați Cholib.

Cât timp urmați tratamentul cu acest medicament, medicul dumneavoastră vă va monitoriza îndeaproape dacă aveți diabet zaharat sau dacă prezentați riscul de a face diabet zaharat. Este probabil să prezentați riscul de a face diabet zaharat dacă aveți niveluri crescute ale zaharurilor și grăsimilor din sânge, dacă sunteți supraponderal și aveți tensiune arterială mare.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă facă o analiză de sânge pentru a vă verifica musculatura, înainte și după începerea tratamentului.

### **Copii și adolescenți**

Cholib nu trebuie administrat copiilor și adolescenților (cu vârsta sub 18 ani).

### **Cholib împreună cu alte medicamente:**

Este important să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta include și medicamentele fără prescripție medicală, inclusiv cele din plante.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați vreunul dintre următoarele medicamente:

- o danazol (un hormon sintetizat de om, utilizat în tratamentul endometriozei)
- o ciclosporină (un medicament utilizat adesea în cazul pacienților cu transplant de organe)
- o itraconazol, ketoconazol, fluconazol sau posaconazol (medicamente pentru infecții fungice)
- o inhibitori ai proteazelor HIV, cum sunt indinavir, nelfinavir, ritonavir și saquinavir (medicamente utilizate pentru infecțiile HIV și SIDA)
- o cobicistat (medicament utilizat în infecția cu HIV)

- o elbasvir, grazoprevir, glecaprevir sau pibrentasvir (utilizate pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei C)
- o eritromicină, claritromicină sau telitromicină (medicamente pentru infecții bacteriene)
- o nefazodonă (un medicament antidepresiv)
- o amiodaronă (un medicament pentru bătăi neregulate ale inimii) sau verapamil (un medicament pentru tensiune arterială crescută, dureri în piept asociate cu boli de inimă sau pentru alte afecțiuni cardiace)
- o un fibrat (de exemplu, fenofibrat, gemfibrozil)
- o o statină (de exemplu, simvastatină, atorvastatină)

Nu luați Cholib dacă vreuna dintre situațiile listate mai sus vi se aplică. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați vreunul dintre următoarele medicamente (dacă luați Cholib împreună cu oricare dintre aceste medicamente, riscul afecțiunilor musculare poate să crească):

- doze mari de cel puțin 1 gram pe zi de niacin (acid nicotinic) sau un tratament ce conține niacin (medicament pentru reducerea nivelurilor grăsimilor din sânge)
- colchicină (un medicament utilizat pentru tratamentul gutei).

Nu luați acid fusidic (medicament pentru infecții bacteriene) cât timp utilizați acest medicament.

Ca și în cazul medicamentelor listate anterior, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați vreunul dintre următoarele medicamente:

- anticoagulante cum sunt: warfarină, fluindionă, fenprocumonă sau acenocumarol (medicamente ce previn formarea cheagurilor de sânge)
- pioglitazonă (o clasă particulară de medicamente pentru tratamentul diabetului)
- rifampicină (un medicament utilizat pentru tratamentul tuberculozei).

Dacă vreuna dintre situațiile listate mai sus vi se aplică, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați Cholib. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Cholib împreună cu alimente și băuturi**

Sucul de grepfrut conține una sau mai multe componente ce alterează modul în care corpul utilizează Cholib. Nu consumați suc de grepfrut împreună cu Cholib, deoarece aceasta poate să crească riscul afecțiunilor musculare.

### **Sarcina și alăptarea**

- Nu luați Cholib dacă sunteți gravidă, dacă intenționați să rămâneți gravidă sau dacă credeți că ați putea fi gravidă. Dacă rămâneți gravidă în timp ce luați Cholib, întrerupeți tratamentul imediat și contactați medicul dumneavoastră.
- Nu luați Cholib dacă alăptați sau dacă intenționați să vă alăptați copilul, deoarece nu se știe dacă acest medicament este transferat în laptele matern.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor:**

Nu este de așteptat ca Cholib să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi instrumente sau utilaje. Cu toate acestea, trebuie ținut cont că la unele persoane pot apărea amețeli după utilizarea Cholib.

## **Informații importante privind unele componente ale Cholib**

Cholib conține tipuri de zaharuri denumite lactoză și zaharoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a informat că aveți o intoleranță la anumite zaharuri, adresați-vă medicului înainte de a lua acest medicament.

Cholib conține lecitină din soia. Dacă sunteți alergic la alune, soia sau ulei de arahide, nu utilizați Cholib.

## **3. Cum să luați Cholib**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră va stabili doza corespunzătoare pentru dumneavoastră, în funcție de starea dumneavoastră, de tratamentul curent și de starea riscurilor personale.

Doza uzuală este de un comprimat filmat pe zi.

Puteți lua Cholib cu sau fără alimente.

Înghițiți comprimatul filmat cu un pahar cu apă.

Nu sfărâmați sau mestecați comprimatul filmat.

Cât timp luați Cholib trebuie să urmați o un regim alimentar cu un conținut redus de grăsimi sau să luați alte măsuri (de exemplu, exercițiu fizic, scădere în greutate).

## **Dacă luați mai mult Cholib decât trebuie**

Dacă ați luat mai mult Cholib decât trebuie sau dacă altcineva a luat medicamentul, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau contactați cel mai apropiat spital.

## **Dacă uitați să luați Cholib**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat. Luați următorul comprimat filmat, la ora obișnuită, a doua zi. Dacă sunteți îngrijorat în această privință, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Cholib poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

- Durerea, sensibilitatea sau slăbiciunea musculară inexplicabilă poate fi semnul unei degradări musculare. Informați medicul imediat dacă prezentați aceste simptome. Aceasta deoarece, în cazuri rare, au fost raportate cazuri cu afecțiuni musculare grave, incluzând degradarea musculaturii, determinând astfel afecțiuni renale; în cazuri foarte rare, au survenit decese. În comparație cu utilizarea doar a unui fibrat sau a unei statine, riscul degradării musculare crește atunci când luați aceste 2 medicamente împreună, cum este cazul pentru Cholib. Riscul este mai mare la femei și la pacienții de peste 65 de ani.

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse grave după ce au utilizat fenofibrat sau simvastatină (ambele fiind substanțe active în Cholib):

- reacții de hipersensibilitate (alergice) incluzând: umflarea feței, a limbii sau a gâtului care poate provoca dificultăți de respirație (angioedem) (reacții adverse rare)
- o *reacție alergică* gravă care poate provoca dificultăți de respirație sau amețeli (anafilaxie) (reacție adversă foarte rară)
- reacții de hipersensibilitate la Cholib cu simptome cum sunt: dureri sau inflamații ale articulațiilor, inflamația vaselor de sânge, vânătăi neobișnuite, erupții și umflături pe piele, urticarie, sensibilitatea a pielii la soare, febră, înroșire trecătoare a feței, dificultăți de respirație tăiată și stare de rău, manifestări asemănătoare lupusului (inclusiv erupție trecătoare pe piele, afectare articulară și efecte asupra celulelor albe sanguine)
- crampe sau dureri musculare, sensibilitate sau slăbiciune, ruptură musculară - acestea pot fi semnele inflamării sau deteriorării musculare, putând determina afecțiuni renale sau chiar decesul
- dureri de stomac - acestea pot fi semnele inflamării pancreasului (pancreatită)
- dureri în piept și senzație de respirație tăiată - acestea pot fi semnele unui cheag de sânge la nivelul plămânilor (embolism pulmonar)
- durere, înroșirea sau umflarea picioarelor - acestea pot fi semnele unui cheag de sânge la nivelul picioarelor (tromboză venoasă profundă)
- îngălbenirea pielii și a globilor oculari (icter) sau o creștere a enzimelor ficatului - acestea pot fi semnele inflamării ficatului (hepatită și insuficiență hepatică).
- sensibilitate crescută a pielii la lumina soarelui, la lămpi solare și la paturi solare
- erupții care pot apărea pe piele sau răni la nivelul gurii (erupții lichenoidale induse de medicament)

Dacă prezentați oricare dintre reacțiile adverse grave listate anterior, încetați să mai luați Cholib și adresați-vă medicului dumneavoastră imediat sau mergeți la camera de urgențe a celui mai apropiat spital - este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență.

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse după ce au luat Cholib, fenofibrat sau simvastatină:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți):

- Creștere a nivelului creatininei din sânge (substanță secretată de rinichi)
- Creștere a nivelului homocisteinei din sânge (nivelul prea ridicat al acestui aminoacid în sânge este asociat cu risc înalt de boli coronariene ischemice, accidente vasculare și afecțiuni vasculare periferice, cu toate că nu a fost stabilită o legătură de cauzalitate)

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

- creșterea numărului de trombocite din sânge
- creșterea nivelului indicatorilor funcției ficatului (transaminaze) în analizele de sânge

- tulburări digestive (dureri de stomac, greață, vărsături, diaree și flatulență)
- infecții ale tractului respirator superior

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 pacienți):

- afecțiuni musculare
- calculi biliari
- erupții trecătoare pe piele , prurit, pete roșii pe piele.
- dureri de cap
- dificultăți sexuale

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de pacienți):

- scăderea numărului de hematii din sânge (anemie)
- amorțeală sau slăbiciune la nivelul brațelor și picioarelor
- confuzie
- senzație de amețală
- senzație de epuizare (astenie)
- creștere a nivelului de uree (produsă de rinichi) evidențiată prin analize
- creștere a nivelului de gamma-glutamyltransferază (produsă de ficat) evidențiată prin analize
- creștere a nivelului fosfatazei alcaline (produsă de sistemul biliar) evidențiată prin analize
- creștere a nivelului creatinfosfokinazei (produsă de mușchi) evidențiată prin analize
- scădere a hemoglobinei (care transportă oxigenul în sânge) și a numărului celulelor albe din sânge - evidențiată prin analize.
- tulburări ale somnului
- memorie slabă sau pierderea memoriei
- căderea părului
- constipație
- dispepsie
- vedere încețoșată; tulburări de vedere

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 pacienți):

- ginecomastie (mărirea sânilor la bărbați)

Au fost raportate și următoarele reacții adverse, dar frecvența lor nu poate fi estimată din informațiile disponibile (frecvență necunoscută):

- erupții alergice severe pe piele cu vezicule
- complicații cauzate de calculi biliari, de exemplu colici din cauza calculilor din canalul biliar, infecții la nivelul canalelor biliare sau veziculei biliare
- diabet zaharat
- disfuncție erectilă
- senzație de depresie
- tulburări ale somnului, inclusiv coșmaruri
- afecțiuni pulmonare specifice, cu dificultăți de respirație (boală pulmonară interstițială)
- slăbiciune musculară permanentă
- creștere a nivelurilor de hemoglobină glucozilată și de glucoză din sânge (markeri pentru controlul glucozei din sânge în cazul diabetului zaharat) evidențiată prin analize
- miastenia gravis (o boală care produce slăbiciune musculară generală, inclusiv, în unele cazuri, la nivelul mușchilor implicați în respirație). Miastenie oculară (o boală care produce slăbiciune la nivelul mușchilor oculari). Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor care se agravează după perioade de activitate, vedere dublă sau cădere a pleoapelor, dificultăți la înghițire sau dificultăți la respirație.



## Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Cholib

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Cholib după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Cholib

Substanțele active sunt fenofibratul și simvastatina. Fiecare comprimat filmat conține fenofibrat 145 mg și simvastatină 40 mg.

Acest medicament conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică, practic, „nu conține sodiu”.

Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatului:

Hidroxianisol butilat (E320), lactoză monohidrat, lauril sulfat de sodiu, amidon, pregelatinizat (din porumb), docusat de sodiu, zaharoză, acid citric monohidrat (E330), hipromeloză (E464), crospovidonă (E1202), stearat de magneziu (E572), celuloză microcristalină silicifiată (compusă din celuloză, microcristalină și siliciu coloidal anhidru), acid ascorbic (E300).

Învelișul filmat:

Alcool poli(vinilic), parțial hidrolizat (E1203), dioxid de titan (E171), talc (E553b), lecitină (derivată din boabe de soia(E322)), gumă xantan (E415), oxid roșu de fer (E172).

### Cum arată Cholib și conținutul ambalajului

Comprimat filmat oval, biconvex, de culoare cărămizie, cu margini rotunjite și având marcat 145/40 pe o față.

Dimensiunile comprimatului sunt aproximativ 19.3 x 9.3 mm, iar greutatea este aproximativ 840 mg.

Comprimatele sunt furnizate în cutii de carton cu blistere ce conțin 10, 30 sau 90 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

#### Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Viatis Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irlanda

**Fabricantul:**

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

Viatis  
Tel/Tél: + 32 2 658 61 00

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Norge**

Viatis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: + 359 2 4455 400

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Österreich**

Viatis Austria GmbH  
Tel: + 43 1 863 90

**Česká republika**

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

**Italia**

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

**Polska**

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

**Danmark**

Viatis ApS  
Tlf. +45 28 11 69 32

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**Portugal**

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

**Deutschland**

Viatis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Latvija**

Viatis SIA  
Tel: + 371 67 605 580

**România**

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

**Eesti**

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363052

**Lietuva**

Viatis UAB  
Tel: +370 52 051 288

**Slovenija**

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

**Ελλάδα**

Viatis Hellas Ltd  
Τηλ.: +30 2100 100 002

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatis  
Tel/Tél: + 32 2 658 6100

**Slovenská republika**

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

**España**

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

**Magyarország**

Viatis Healthcare Kft  
Tel: +36 1 465 2100

**Suomi/Finland**

Viatis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**France**

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

**Malta**

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

**Sverige**

Viatis AB  
Tel: +46 8 630 19 00

**Hrvatska**

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

**Nederland**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Ltd  
Tel: +353 18711600

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.