

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cholib 145 mg/20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén filmomhulde tablet bevat 145 mg fenofibraat en 20 mg simvastatine.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Eén filmomhulde tablet bevat 160,1 mg lactose (als monohydraat), 145 mg sucrose, 0,7 mg lecithine (verkregen uit sojabonen (E322)) en 0,17 mg zonnegeel FCF (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Ovale, biconvexe, bruine, filmomhulde tablet met schuine randen en 145/20 aan een kant. De diameter dimensies zijn ongeveer 19,3 x 9,3 mm en het gewicht van de tablet is circa 734 mg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cholib is geïndiceerd als aanvullende therapie naast dieet en lichaamsbeweging bij volwassen patiënten met hoog cardiovasculair risico die lijden aan gemengde dyslipidemie. Cholib verlaagt het triglyceridegehalte en verhoogt de HDL-cholesterolspiegels indien de LDL-cholesterolspiegels afdoende worden gecontroleerd met een overeenkomende dosis simvastatine-monotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Secundaire oorzaken van hyperlipidemie, zoals onbehandelde type 2 diabetes mellitus, hypothyroïdie, nefrotisch syndroom, dysproteïnemie, obstructieve leverziekte, farmacologische behandeling (zoals oraal oestrogeen) en alcoholisme dienen afdoende te worden behandeld voordat therapie met Cholib wordt overwogen en patiënten dienen op een standaard cholesterol- en triglyceridenverlagend dieet te worden gezet dat tijdens de behandeling moet worden voortgezet.

Dosering

De aanbevolen dosering is één tablet per dag. Grapefruitsap dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Reactie op de behandeling dient te worden gecontroleerd door bepaling van serumlipidenwaarden (totaal cholesterol (TC), LDL-C, triglyceriden (TG)).

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Aanpassing van de dosis is niet nodig. De gebruikelijke dosis wordt aanbevolen, behalve bij verminderde nierfunctie met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 60 ml/min/1,73 m² waarbij Cholib gecontra-indiceerd is (zie rubriek 4.3).

Patiënten met verminderde nierfunctie

Cholib is gecontra-indiceerd bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie bij wie de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 60 ml/min/1,73 m² is (zie rubriek 4.3).

Cholib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met milde nierinsufficiëntie bij wie de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid 60 tot 89 ml/min/1,73 m² bedraagt (zie rubriek 4.3).

Patiënten met verminderde leverfunctie

Cholib is niet onderzocht bij patiënten met verminderde leverfunctie en is daarom in deze populatie gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Cholib is gecontra-indiceerd bij kinderen en jongeren tot 18 jaar (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige therapie

Bij patiënten die gelijktijdig met Cholib geneesmiddelen innemen die elbasvir of grazoprevir bevatten, mag de simvastatinedosis niet hoger zijn dan 20 mg/dag. (Zie rubriek 4.4 en 4.5).

Wijze van toediening

Elke tablet dient in zijn geheel met een glas water te worden ingenomen. De tabletten mogen niet worden fijngeemaakt of gekauwd. Ze mogen met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, pinda, soja of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) (zie ook rubriek 4.4).
- Bekende lichtallergie of fototoxische reactie tijdens de behandeling met fibraten of ketoprofen.
- Actieve leverziekte of onverklaarbare, aanhoudende verhoging van serumtransaminasen.
- Bekende galblaasaandoening.
- Chronische of acute pancreatitis met uitzondering van acute pancreatitis als gevolg van ernstige hypertriglyceridemie.
- Matige tot ernstige nierinsufficiëntie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 60 ml/min/1,73 m²).
- Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (middelen die de AUC ongeveer vijfvoudig of meer verhogen) (bijv. itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv-proteaseremmers (bijv. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycine, claritromycine, telitromycine, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten) (zie rubriek 4.4 en 4.5).
- Gelijktijdige toediening van gemfibrozil, ciclosporine of danazol (zie rubriek 4.4 en 4.5).
- Gelijktijdige toediening van glecaprevir/pibrentasvir (zie rubriek 4.5).
- Pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar).
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Persoonlijke geschiedenis van myopathie en/of rabdomyolyse met statines en/of fibraten of bevestigde verhoogde creatinefosfokinase van meer dan 5 keer de bovengrens van normaal onder een vorige behandeling met statines (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Spiëren

Skeletspier toxiciteit, waaronder zeldzame gevallen van rabdomyolyse met of zonder nierfalen, zijn gemeld bij toediening van lipidenverlagende stoffen, zoals fibraten en statines. Het risico op myopathie met statines en fibraten is bekend en wordt in verband gebracht met de dosis van elke component en de aard van het fbraat.

Verminderde functie van transporteiwitten

Verminderde functie van hepatische OATP-transporteiwitten kan de systemische blootstelling aan simvastatine verhogen en de kans vergroten op myopathie en rabdomyolyse. Verminderde functie kan optreden als gevolg van remming door geneesmiddeleninteractie (bijv. met ciclosporine) of bij patiënten die drager zijn van het genotype SLCO1B1 c.521T>C.

Patiënten die drager zijn van het SLCO1B1-genallel (c.521T>C) dat codeert voor een minder actief OATP1B1-eiwit hebben een verhoogde systemische blootstelling aan simvastatine en een grotere kans op myopathie. De kans op myopathie die samenhangt met hoge dosering van simvastatine (80 mg), is ongeveer 1% in het algemeen, zonder genetische test. Op grond van resultaten van de SEARCH-studie wordt aangenomen dat dragers van homozygote C-allelen (ook CC genoemd), die worden behandeld met 80 mg, een kans van 15% hebben op myopathie binnen één jaar, terwijl deze kans bij dragers van heterozygote C-allelen (CT) 1,5% is. Bij patiënten met het meest gangbare genotype (TT) is de overeenkomstige kans 0,3% (zie rubriek 5.2).

Immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM)

Er zijn zeldzame meldingen gedaan van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM), een auto-immune myopathie, in verband gebracht met statinegebruik. IMNM wordt gekenmerkt door: proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatin kinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling; positief antilichaam tegen HMG-CoA-reductase; spierbiopsie die necrotiserende myopathie aantoonde; en verbetering met immunosuppressieve middelen. Aanvullend neuromusculair en serologisch onderzoek kan nodig zijn. Behandeling met immunosuppressieve middelen kan nodig zijn. Overweeg het risico van IMNM zorgvuldig voordat u met een andere statine begint. Als behandeling met een andere statine wordt gestart, dient u te controleren op tekenen en symptomen van IMNM.

Maatregelen om het risico op myopathie door geneesmiddelinteracties te verlagen

Het risico op spiertoxiciteit kan hoger zijn als Cholib wordt toegediend met een ander fibraat, statine, niacine, fusidinezuur of andere specifieke concomitante stoffen (voor specifieke vormen van interactie zie rubriek 4.5). Artsen die combinatietherapie overwegen met Cholib en lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) of geneesmiddelen die nicotinezuur bevatten, dienen de mogelijke risico's en voordelen zorgvuldig af te wegen en dienen patiënten zorgvuldig te controleren op symptomen van pijnlijke, gevoelige of zwakke spieren, vooral tijdens de eerste maanden van de behandeling en als de dosis van één van de geneesmiddelen wordt verhoogd.

Bij gelijktijdige toediening van simvastatine en krachtige CYP3A4-remmers is het risico op myopathie en rhabdomyolyse significant verhoogd (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Simvastatine is een substraat van de effluxtransporter BCRP (Breast Cancer Resistant Protein). Gelijktijdige toediening van BCRP-remmers (bijv. elbasvir and grazoprevir) kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van simvastatine en een verhoogd risico op myopathie. Daarom dient een aanpassing van de simvastatinedosis te worden overwogen, afhankelijk van de voorgeschreven dosis. Gelijktijdige toediening van elbasvir en grazoprevir met simvastatine werd nog niet bestudeerd. De simvastatinedosis mag echter niet hoger zijn dan dagelijks 20 mg bij patiënten die gelijktijdig middelen krijgen toegediend die elbasvir of grazoprevir bevatten (zie rubriek 4.5).

Het risico op myopathie is verhoogd bij sterke HMG-CoA-reductaseremmende activiteit in plasma (d.w.z. verhoogde simvastatine- en simvastatinezuurgehalten in het plasma), wat mogelijk gedeeltelijk wordt veroorzaakt door met elkaar reagerende geneesmiddelen die interfereren met het simvastatinemetabolisme en/of transporterpaden (zie rubriek 4.5).

Cholib mag niet samen met fusidinezuur worden toegediend. Bij patiënten die een statine in combinatie met fusidinezuur kregen toegediend, zijn gevallen (soms met fatale afloop) van rhabdomyolyse gemeld (zie rubriek 4.5). Bij patiënten voor wie systemisch gebruik van fusidinezuur van essentieel belang wordt geacht, dient behandeling met statines gedurende de behandeling met fusidinezuur te worden gestaakt. De patiënt moet worden geadviseerd onmiddellijk medische hulp in te roepen wanneer hij/zij symptomen van pijn, gevoeligheid of zwakte van spieren ervaart.

Zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur mag de statinetherapie worden hervat. In uitzonderlijke omstandigheden, wanneer langdurige systemische behandeling met fusidinezuur is vereist,

bijvoorbeeld voor de behandeling van ernstige infecties, dient gelijktijdig gebruik van Cholib en fusidinezuur alleen per patiënt en onder strikt medisch toezicht te worden overwogen.

Creatinekinasemeting

Het creatinekinase mag niet worden gemeten na zware inspanning of bij aanwezigheid van enige andere plausibele reden voor verhoogde creatinekinase, aangezien dit de interpretatie van de waarden bemoeilijkt. Als de uitgangswaarden van de creatinekinaseniveaus significant verhoogd zijn ($> 5 \times$ uitgangswaarde), dienen de niveaus binnen 5 tot 7 dagen opnieuw te worden gemeten om de resultaten te bevestigen.

Vóór aanvang van de behandeling

Alle patiënten bij wie behandeling wordt ingesteld of van wie de dosis simvastatine wordt verhoogd, dienen geïnformeerd te worden over het risico op myopathie en hen moet worden geadviseerd om onverklaarbare pijn, gevoeligheid of zwakte van de spieren direct te melden.

Bijzondere voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij patiënten met predisponerende factoren voor rabdomyolyse. Om een referentie-uitgangswaarde vast te stellen, dient in de volgende gevallen het creatinekinase vóór aanvang van een behandeling te worden gemeten:

- Ouderen ≥ 65 jaar
- Vrouwelijk geslacht
- Verminderde nierfunctie
- Onbehandelde hypothyroïdie
- Hypoalbuminemie
- Persoonlijke of familiale geschiedenis van hereditaire spieraandoeningen
- Voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of een fibraat
- Alcoholmisbruik

In dergelijke situaties dient het risico van de behandeling te worden afgewogen tegen het mogelijke voordeel, en wordt klinische controle aanbevolen.

Om een referentie-uitgangswaarde vast te stellen, dienen de creatinefosfokinaseniveaus te worden gemeten en wordt klinische controle aanbevolen.

Als een patiënt eerder op een fibraat of een statine een spieraandoening heeft gehad, dient behandeling met een ander lid van die klasse altijd voorzichtig te worden ingesteld. Als de uitgangswaarden van de creatinekinaseniveaus significant verhoogd zijn ($> 5 \times$ uitgangswaarde), mag de behandeling niet worden gestart.

Als om een andere reden myopathie wordt vermoed, dient de behandeling gestaakt te worden.

Een paar dagen voorafgaand aan grote electieve chirurgie en wanneer zich een grote medische of chirurgische aandoening voordoet, dient behandeling met Cholib tijdelijk te worden gestaakt.

Leveraandoeningen

Bij sommige patiënten behandeld met simvastatine of fenofibraat is een verhoging van de transaminasespiegels gemeld. De verhoging was in de meeste gevallen voorbijgaand, laag en asymptomatisch en het was niet nodig om de behandeling te staken.

Transaminasespiegels moeten worden gecontroleerd voordat de behandeling begint, elke 3 maanden tijdens de eerste 12 maanden van de behandeling en vervolgens periodiek. Er dient aandacht te worden besteed aan patiënten bij wie de transaminasespiegels stijgen. De behandeling dient gestaakt te worden als de spiegels van aspartaataminotransferase (ASAT), ook wel serumglutamaatoxaalacetaattransaminase (SGOT) genoemd, en alanineaminotransferase (ALAT), ook wel serumglutamaatpyruvaattransaminase (SGPT) genoemd, stijgen tot meer dan drie keer de bovengrens van de normaalwaarde.

Wanneer zich symptomen van hepatitis voordoen (bijv. geelzucht, pruritus) en deze diagnose door laboratoriumtesten wordt bevestigd, dient behandeling met Cholib te worden gestaakt.

Bij patiënten die veel alcohol gebruiken dient Cholib voorzichtig gebruikt te worden.

Pancreatitis

Pancreatitis is gemeld bij patiënten die fenofibraat gebruiken (zie de rubrieken 4.3 en 4.8). Deze gebeurtenis kan wijzen op falende werkzaamheid bij patiënten met ernstige hypertriglyceridemie, een geïnduceerde verhoogde concentratie van pancreasenzymen of een secundair fenomeen gemedieerd door galwegstenen of slibvorming met obstructie van de ductus choledochus.

Nierfunctie

Cholib is gecontra-indiceerd bij matig tot ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.3).

Cholib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met milde renale insufficiëntie bij wie de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid 60 tot 89 ml/min/1,73 m² bedraagt (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten die fenofibraat als monotherapie of gelijktijdig met statines toegediend krijgen, zijn reversibele verhogingen van serumcreatinine gemeld. Verhogingen in serumcreatinine waren over het algemeen stabiel in de tijd, zonder aanwijzingen voor verdere stijging bij langdurige behandeling, en keerden na het staken van de behandeling over het algemeen terug naar de uitgangswaarde.

In klinische onderzoeken steeg bij 10% van de patiënten die gelijktijdig fenofibraat en simvastatine kregen toegediend het creatinine meer dan 30 µmol/l boven de uitgangswaarde. Dit gebeurde bij slechts 4,4% van de patiënten die statine als monotherapie kregen. 0,3% van de patiënten met gelijktijdige toediening vertoonde een klinisch relevante stijging van de creatinewaarden tot > 200 µmol/l.

Behandeling dient onderbroken te worden wanneer de creatininespiegel meer dan 50% hoger is dan de bovengrens van normaal. Het wordt aanbevolen om creatinine te meten tijdens de eerste 3 maanden na aanvang van de behandeling en daarna periodiek.

Interstitiële longziekte

Gevallen van interstitiële longziekte zijn gemeld bij gebruik van bepaalde statines en bij fenofibraat, met name bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). De kenmerken zijn onder meer dyspneu, niet-productieve hoest en algemene deterioratie van de lichamelijke gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Indien het vermoeden bestaat dat een patiënt interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, dient behandeling met Cholib te worden gestaakt.

Diabetes mellitus

Er zijn aanwijzingen dat statines als klasse een stijging van bloedglucose veroorzaken en bij sommige patiënten, met een hoog risico op diabetes, een niveau van hyperglykemie kunnen veroorzaken waarvoor formele diabeteszorg is aangewezen. Dit risico weegt echter op tegen het lagere vasculaire risico door gebruik van statines en mag daarom geen reden zijn de behandeling met statines te staken. Patiënten met verhoogd risico (nuchtere glucose 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, hypertensie) dienen klinisch en biochemisch te worden gecontroleerd volgens de nationale richtlijnen.

Veneuze trombo-embolische voorvallen

In de FIELD-studie werd een statistisch significante verhoging van de incidentie van longembolie gemeld (0,7% in de placebogroep versus 1,1% in de fenofibraatgroep; p=0,022) en een statistische niet-significante toename van diepe veneuze trombose (placebo 1,0%; 48/4.900 patiënten) versus fenofibraat 1,4% (67/4.895); p=0,074 waargenomen. Het verhoogde risico op gevallen van veneuze trombose kan zijn gerelateerd aan de verhoogde homocysteïnespiegel, een risicofactor voor trombose en andere onbekende factoren. De klinische betekenis hiervan is onduidelijk. Om deze reden dient voorzichtigheid in acht genomen te worden bij patiënten met een geschiedenis van longembolie.

Myasthenia gravis

Er zijn enkele gevallen gemeld waarbij statines Myasthenia gravis of oculaire myasthenie ‘de novo’ induceerden dan wel reeds bestaande Myasthenia gravis of oculaire myasthenie verergerden (zie rubriek 4.8). Het gebruik van Cholib moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose en mag om die reden niet worden gebruikt door patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie.

Dit geneesmiddel bevat sucrose en mag om die reden niet worden gebruikt door patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, d.w.z. is in wezen “natriumvrij”.

Dit geneesmiddel bevat zonnegeel FCF (E110) dat allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met Cholib.

Interacties die betrekking hebben op monotherapie

CYP3A4-remmers

Simvastatine is een substraat van CYP3A4 (cytochroom P450 3A4).

Mogelijk dragen meerdere mechanismen bij aan potentiële interacties met HMG-CoA-reductaseremmers. Geneesmiddelen of kruidenproducten die bepaalde enzymen (bijv. CYP3A4) en/of transporterpaden (bijv. OATP1B) remmen, kunnen leiden tot verhoogde simvastatine- en simvastatinezuurgehalten in het plasma en tot een verhoogd risico op myopathie/rhabdomyolyse.

Krachtige remmers van CYP3A4 verhogen het risico op myopathie en rhabdomyolyse door de remmende werking op HMG-CoA-reductase in het plasma tijdens de behandeling met simvastatine te verhogen. Deze remmers zijn onder meer itraconazol, ketoconazol, posaconazol, erytromycine, claritromycine, telitromycine, HIV-proteaseremmers (zoals nelfinavir), cobicistat en nefazodon.

Combinatie met itraconazol, ketoconazol, posaconazol, HIV-proteaseremmers (zoals nelfinavir), cobicistat, erytromycine, claritromycine, telitromycine en nefazodon is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Indien behandeling met itraconazol, ketoconazol, posaconazol, erytromycine, claritromycine of telitromycine onvermijdelijk is, dient gebruik van Cholib voor de duur van de behandeling te worden opgeschort. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie van Cholib met bepaalde andere, minder krachtige CYP3A4-remmers: fluconazol, verapamil of diltiazem (zie de rubrieken 4.3 en 4.4).

Zie de voorschriftinformatie van alle gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen voor meer informatie over de mogelijke interacties met simvastatine en/of de mogelijkheid van enzym- of transporteraanpassingen en mogelijke wijzigingen van de dosis en dosisschema's.

Danazol

Bij gelijktijdige toediening van danazol en simvastatine is het risico op myopathie en rhabdomyolyse verhoogd. De simvastatinedosis mag niet hoger zijn dan 10 mg per dag voor patiënten die danazol gebruiken. Gelijktijdig gebruik van Cholib en danazol is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Ciclosporine

Bij gelijktijdige toediening van ciclosporine en simvastatine is het risico op myopathie en rabdomyolyse verhoogd. Hoewel het mechanisme niet volledig wordt begrepen, is aangetoond dat ciclosporine de blootstelling in plasma (AUC) aan simvastatinezuur verhoogt, waarschijnlijk mede door remming van CYP3A4 en het transporteiwit OATP1B1. Omdat de simvastatinedosis niet hoger mag zijn dan 10 mg per dag bij patiënten die ciclosporine gebruiken, is de gelijktijdige toediening van Cholib en ciclosporine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Amiodaron, amlodipine, diltiazem en verapamil

Bij gelijktijdige toediening van amiodaron, amlodipine, diltiazem of verapamil en simvastatine 40 mg per dag, is het risico op myopathie en rabdomyolyse verhoogd.

In een klinisch onderzoek werd myopathie gemeld bij 6% van de patiënten die simvastatine 80 mg en amiodaron gebruikten, tegen 0,4% van de patiënten die alleen simvastatine 80 mg gebruikten.

Gelijktijdige toediening van amlodipine en simvastatine verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 1,6.

Gelijktijdige toediening van diltiazem en simvastatine verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 2,7, waarschijnlijk door remming van CYP3A4.

Gelijktijdige toediening van verapamil en simvastatine verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur in plasma met een factor 2,3, waarschijnlijk gedeeltelijk door remming van CYP3A4.

De Cholib-dosering mag daarom niet hoger zijn dan 145 mg/20 mg per dag voor patiënten die amiodaron, amlodipine, diltiazem of verapamil gebruiken.

BCRP-remmers (borstkankerresistent-eiwit)

Gelijktijdige toediening van BCRP-remmers, waaronder geneesmiddelen die elbasvir of grazoprevir bevatten, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van simvastatine en een verhoogd risico op myopathie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Andere statines en fibraten

Gemfibrozil verhoogt de AUC van simvastatinezuur met een factor 1,9, mogelijk door remming van de glucuronidatie-pathway. Bij gelijktijdige toediening van gemfibrozil en simvastatine is het risico op myopathie en rabdomyolyse significant verhoogd. Patiënten die gelijktijdig andere fibraten of statines krijgen toegediend, hebben eveneens een verhoogd risico op rabdomyolyse. Gelijktijdig gebruik van Cholib en gemfibrozil, andere fibraten of statines is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Niacine (nicotinezuur)

Gevallen van myopathie/rabdomyolyse zijn in verband gebracht met gelijktijdige toediening van statines en niacine (nicotinezuur) bij lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag), wetende dat niacine en statines in monotherapie myopathie kunnen veroorzaken.

Artsen die combinatietherapie overwegen met Cholib en lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) of geneesmiddelen die nicotinezuur bevatten, moeten de mogelijke risico's en voordelen zorgvuldig afwegen en dienen patiënten zorgvuldig te controleren op klachten en symptomen van pijnlijke, gevoelige of zwakke spieren, vooral tijdens de eerste maanden van de behandeling en als de dosis van één van de geneesmiddelen wordt verhoogd.

Fusidinezuur

Bij gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur en statines, is het risico op myopathie, inclusief rabdomyolyse, verhoogd. Gelijktijdige toediening van deze combinatie kan verhoogde plasmaconcentraties van beide middelen tot gevolg hebben. Het werkingsmechanisme van deze interactie (farmacodynamisch, farmacokinetisch of beide) is nog niet bekend. Bij patiënten die deze combinatie kregen toegediend, zijn gevallen (soms met fatale afloop) van rabdomyolyse gemeld.

Als behandeling met fusidinezuur nodig is, dient behandeling met Cholib voor de gehele duur van de behandeling met fusidinezuur te worden gestaakt. (Zie ook rubriek 4.4).

Grapefruitsap

Grapefruitsap remt CYP3A4. Gelijktijdige inname van grote hoeveelheden (meer dan 1 liter per dag) grapefruitsap en simvastatine verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur in plasma met een factor 7. Inname van 240 ml grapefruitsap 's morgens en simvastatine 's avonds leidde eveneens tot verhoogde blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 1,9. Inname van grapefruitsap tijdens behandeling met Cholib dient daarom vermeden te worden.

Colchicine

Bij gelijktijdige toediening van colchicine en simvastatine bij patiënten met renale insufficiëntie, zijn gevallen van myopathie en rhabdomyolyse gemeld. Patiënten die colchicine en Cholib gebruiken, dienen daarom nauwlettend klinisch te worden gecontroleerd.

Vitamine K-antagonisten

Fenofibraat en simvastatine versterken het effect van vitamine K-antagonisten en kunnen het risico op bloedingen verhogen. Het wordt aanbevolen om de dosering van die orale anticoagulantia te verlagen met ongeveer een derde aan het begin van de behandeling en daarna vervolgens geleidelijk aan te passen aan de hand van de INR-controles (International Normalised Ratio). De INR dient te worden vastgesteld voordat met Cholib wordt gestart en vaak genoeg tijdens de beginfase van de behandeling, om er zeker van te zijn dat er geen significante verandering van de INR optreedt. Zodra een stabiele INR is gedocumenteerd, kunnen controles plaatsvinden met de intervallen die meestal worden aanbevolen voor patiënten die deze orale anticoagulantia krijgen toegediend. Als de Cholib-dosis wordt gewijzigd of gestaakt, dient dezelfde procedure te worden herhaald. Behandeling met Cholib is niet in verband gebracht met bloedingen bij patiënten die geen anticoagulantia krijgen.

Glitazonen

Bij gelijktijdige toediening van fenofibraat en glitazonen zijn enkele gevallen van omkeerbare paradoxale vermindering van HDL-cholesterol gemeld. Daarom wordt aanbevolen om bij gelijktijdige toediening van Cholib en een glitazon het HDL-cholesterol te controleren en bij te lage HDL-cholesterolwaarden een van beide behandelingen te staken.

Rifampicine

Omdat rifampicine een krachtige CYP3A4-remmer is die interfereert met het simvastatinemetabolisme, kan bij patiënten die een langdurige behandeling met rifampicine ondergaan (zoals de behandeling van tuberculose) de werkzaamheid van simvastatine afnemen. Bij normale vrijwilligers daalde de blootstelling aan simvastatinezuur met 93% als gelijktijdig rifampicine werd toegediend.

Invloed op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Fenofibraat en simvastatine zijn geen remmers of inductoren van CYP3A4. Cholib zal daarom naar verwachting geen invloed hebben op de plasmaconcentraties van stoffen die via CYP3A4 worden gemetaboliseerd.

Fenofibraat en simvastatine zijn geen remmers van CYP2D6, CYP2E1 of CYP1A2. Fenofibraat is een milde tot matige remmer van CYP2C9 en een zwakke remmer van CYP2C19 en CYP2A6.

Bij gelijktijdige toediening van Cholib en geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C19, CYP2A6 of vooral CYP2C9 met een nauwe therapeutische index, dienen de patiënten zorgvuldig te worden gecontroleerd en indien nodig wordt een dosisaanpassing van deze geneesmiddelen aanbevolen.

Interactie tussen simvastatine en fenofibraat

In twee kleine onderzoeken (n=12) en vervolgens in een groter onderzoek (n=85) bij gezonde personen, is de invloed van herhaalde toediening van fenofibraat op de farmacokinetiek van één of meerdere doses simvastatine onderzocht.

In één onderzoek was de AUC van simvastatinezuur (SVA), een belangrijke actieve metabooliet van simvastatine, gereduceerd met 42% (90% BI 24%-56%) als één dosis van 40 mg simvastatine werd gecombineerd met herhaalde toediening van 160 mg fenofibraat. In het andere onderzoek [Bergman ea, 2004] leidde herhaalde gelijktijdige toediening van 80 mg simvastatine en 160 mg fenofibraat tot een reductie van 36% (90% BI 30%-42%) van de AUC van SVA. In het grotere onderzoek werd een reductie van 21% (90% BI 14%-27%) van de AUC van SVA waargenomen na herhaalde gelijktijdige toediening van 40 mg simvastatine en 145 mg fenofibraat 's avonds. Dit week niet significant af van de reductie van 29% (90% BI 22%-35%) van de AUC van SVA, waargenomen bij gelijktijdige toediening met een tussenperiode van 12 uur: 40 mg simvastatine 's avonds en 145 mg fenofibraat 's morgens.

Het is niet onderzocht of fenofibraat invloed had op andere actieve metaboolieten van simvastatine.

Het precieze interactiemechanisme is niet bekend. Op basis van de beschikbare klinische gegevens wordt het effect op LDL-cholesterolreductie niet beschouwd als significant verschillend van simvastatine-monotherapie als het LDL-cholesterol wordt gecontroleerd aan het begin van de behandeling.

De herhaalde toediening van 40 of 80 mg simvastatine, de hoogste geregistreerde dosis, had geen invloed op de gehalten van fenofibrinezuur in evenwichttoestand in het plasma.

Voorschrijfaanbevelingen met betrekking tot interactie van stoffen zijn samengevat in de onderstaande tabel (zie ook de rubrieken 4.2 en 4.3).

Stoffen met farmacologische interactie	Voorschrijfaanbevelingen
Krachtige CYP3A4-remmers: Itraconazol Ketoconazol Fluconazol Posaconazol Erytromycine Clarithromycine Telitromycine HIV-proteaseremmers (zoals nelfinavir) Nefazodon Cobicistat	Gecontra-indiceerd bij Cholib.
Danazol Ciclosporine	Gecontra-indiceerd bij Cholib.
Gemfibrozil, andere statines en fibraten	Gecontra-indiceerd bij Cholib.
Amiodaron Verapamil Diltiazem Amlodipine	Maximaal één Cholib 145 mg/20 mg per dag, tenzij het klinisch voordeel groter is dan risico.
Elbasvir Grazoprevir	Maximaal één Cholib 145 mg/20 mg per dag
Glecaprevir Pibrentasvir	Gecontra-indiceerd bij Cholib
Niacine (nicotinezuur) ≥ 1 g/dag	Vermijden met Cholib, tenzij het klinisch voordeel groter is dan het risico. Controleer patiënten op klachten en symptomen van pijnlijke, gevoelige of zwakke spieren.
Fusidinezuur	Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd. Overweeg behandeling met Cholib tijdelijk te staken.

Grapefruitsap	Vermijden met het innemen van Cholib.
Vitamine K-antagonisten	Dosis van deze orale antistollingsmiddelen moet worden aangepast op basis van INR-controles.
Glitazonen	Controleer HDL-C en staak behandeling (glitazon of Cholib) als HDL-cholesterol te laag is.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Cholib

Net als simvastatine (zie hierna), is ook Cholib gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Fenofibraat

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van fenofibraat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is bij toediening van voor de moeder toxische doses een embryotoxisch effect waargenomen (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Fenofibraat dient om die reden alleen tijdens zwangerschap te worden gebruikt nadat de voordelen en risico's zorgvuldig zijn afgewogen.

Simvastatine

Simvastatine is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap. De veiligheid bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. Maternale behandeling met simvastatine kan de foetale spiegels van mevalonaat, een precursor van cholesterolbiosynthese, verlagen. Simvastatine mag daarom niet worden gebruikt door vrouwen die zwanger zijn, zwanger proberen te worden of vermoeden dat zij zwanger zijn. Behandeling met simvastatine moet worden gestaakt voor de duur van de zwangerschap of totdat is vastgesteld dat de vrouw niet zwanger is.

Borstvoeding

Het is niet bekend of fenofibraat, simvastatine en/of metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Cholib is daarom gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Bij dieren zijn reversibele effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens over vruchtbaarheid bij gebruik van Cholib.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Fenofibraat heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Duizeligheid is zelden gemeld tijdens postmarketingervaring met simvastatine. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines, moet rekening worden gehouden met deze bijwerking van Cholib.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens behandeling met Cholib zijn verhoogd creatininegehalte in bloed, infectie van de bovenste luchtwegen, verhoogde bloedplaatjestelling, gastro-enteritis en verhoogde alanineaminotransferase.

Tabel met bijwerkingen

In vier dubbelblinde klinische onderzoeken van 24 weken, hebben 1.237 patiënten een behandeling ondergaan met gelijktijdige toediening van fenofibraat en simvastatine. Een gecombineerde analyse van deze vier onderzoeken laat een uitvalpercentage wegens bijwerkingen zien van 5,0% (51 personen

op 1.012) na 12 weken behandeling met fenofibraat en simvastatine 145 mg/20 mg per dag, en 1,8% (4 personen van 225) na 12 weken behandeling met fenofibraat en simvastatine 145 mg/40 mg per dag.

Bijwerkingen die tijdens behandeling zijn gemeld door patiënten die zijn behandeld met gelijktijdig toegediende fenofibraat en simvastatine, zijn hierna gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie.

De bijwerkingen van Cholib zijn in lijn met wat bekend is over de twee werkzame stoffen: fenofibraat en simvastatine.

De bijwerkingen zijn gerangschikt op basis van de volgende frequentiegroepen: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen waargenomen bij gelijktijdige toediening van fenofibraat en simvastatine (Cholib)

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste luchtweginfectie, gastro-enteritis	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Bloedplaatjestelling verhoogd	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Alanineaminotransferase verhoogd	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Dermatitis en eczeem	Soms
Onderzoeken	Bloedcreatinine verhoogd (zie de rubrieken 4.3 en 4.4)	Zeer vaak

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloedcreatinine verhoogd: bij 10% van de patiënten die gelijktijdig fenofibraat en simvastatine kregen toegediend, steeg het creatinine meer dan $30 \mu\text{mol/l}$ boven de uitgangswaarde tegen 4,4% van de patiënten die statine als monotherapie kregen. 0,3% van de patiënten met gelijktijdige toediening vertoonde een klinisch relevante stijging van de creatinewaarden tot $> 200 \mu\text{mol/l}$.

Extra informatie over de afzonderlijke actieve bestanddelen van de vaste-dosiscombinatie

Bijkomende bijwerkingen die in verband worden gebracht met het gebruik van geneesmiddelen die simvastatine of fenofibraat bevatten en die zijn waargenomen in klinische onderzoeken en in postmarketingervaring, en die bij Cholib kunnen optreden, worden hierna vermeld.

De frequentie categorieën zijn gebaseerd op informatie uit de Samenvatting van de Productkenmerken van simvastatine en fenofibraat, beschikbaar in de EU.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen (fenofibraat)	Bijwerkingen (simvastatine)	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Hemoglobine verlaagd		Zelden
	Witte bloedceltelling verlaagd	Anemie	Zelden
Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoeligheid		Zelden
		Anafylaxie	Zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Diabetes mellitus****	Niet bekend
Psychische stoornissen		Insomnia	Zeer zelden
		Slaapstoornis, inclusief nachtmerries, depressie	Niet bekend

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen (fenofibraat)	Bijwerkingen (simvastatine)	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn		Soms
		Paresthesie, duizeligheid, perifere neuropathie	Zelden
		Geheugen verstoord/geheugenverlies	Zelden
		Myasthenia gravis	Niet bekend
Oogaandoeningen		Wazig zien, slecht zien	Zelden
		Oculaire myasthenie	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Trombo-embolie (longembolie, diepe veneuze trombose)*		Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Interstitiële longziekte	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Maagdarmsstelselklachten en -symptomen (abdominale pijn, misselijkheid, braken, diarree, flatulentie)		Vaak
	Pancreatitis*		Soms
		Constipatie, dyspepsie	Zelden
Lever- en galaandoeningen	Transaminasen verhoogd		Vaak
	Cholelithiase		Soms
	Complicaties van cholelithiase (zoals cholecystitis, cholangitis, galkoliek, enz.)		Niet bekend
		Gamma-glutamyltransferase verhoogd	Zelden
		Hepatitis/geelzucht Leverfalen	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Ernstige huidreacties (bijv. erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, enz.)		Niet bekend
	Huidovergevoeligheid (zoals rash, pruritus, urticaria)		Soms
	Alopecia		Zelden
	Fotosensitiviteitsreacties		Zelden
		Hypersensitiviteitssyndroom ***	Zelden
		Lichenoïde geneesmiddel-huiduitslag	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spieraandoeningen (zoals myalgie, myositis, spasmen en zwakte van spieren)		Soms
	Rabdomyolyse met		Zelden

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen (fenofibraat)	Bijwerkingen (simvastatine)	Frequentie
	of zonder nierfalen (zie rubriek 4.4)		
		Myopathie** Immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4) Tendinopathie	Zelden Niet bekend
		Spierscheuring	Zeer zelden
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Seksuele disfunctie		Soms
		Erectiele disfunctie	Niet bekend
		Gynecomastie	Zeer zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie	Zelden
Onderzoeken	Bloedhomocysteïnespiegel verhoogd (zie rubriek 4.4)*****		Zeer vaak
	Verhoogd ureumgehalte in bloed		Zelden
		Alkalische fosfatase in bloed verhoogd	Zelden
		Creatinefosfokinase in bloed verhoogd	Zelden
		Geglycosyleerde hemoglobine verhoogd	Niet bekend
		Bloedglucose verhoogd	Niet bekend

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Pancreatitis

* In de FIELD-studie, een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd onder 9.795 patiënten met type 2 diabetes mellitus, werd een statistisch significante stijging van het aantal gevallen van pancreatitis waargenomen bij patiënten die fenofibraat kregen ten opzichte van patiënten die een placebo kregen (0,8% versus 0,5%; p=0,031).

Trombo-embolie

In de FIELD-studie werd een statistisch significante stijging waargenomen van de incidentie van longembolie (0,7% [32/4.900 patiënten] in de placebogroep versus 1,1% [53/4.895 patiënten] in de fenofibraatgroep; p=0,022) en een statistisch niet-significante verhoging van diepe veneuze trombose (placebo 1,0% [48/4.900 patiënten] versus fenofibraat 1,4% [67/4.895 patiënten]; p=0,074).

Myopathie

**In een klinisch onderzoek kwam myopathie vaak voor bij patiënten behandeld met simvastatine 80 mg/dag, vergeleken met patiënten behandeld met 20 mg/dag (respectievelijk 1,0% en 0,02%).

Hypersensitiviteitssyndroom

*** In zeldzame gevallen is een duidelijk hypersensitiviteitssyndroom gemeld, waaronder enkele van de volgende kenmerken: angio-oedeem, lupusachtig syndroom, polymyalgia rheumatica, dermatomyositis, vasculitis, trombocytopenie, eosinofilie, verhoogde bezinkingssnelheid erythrocyten, artritis en artralgie, urticaria, fotosensitiviteit, koorts, blozen, dyspneu en malaise.

Diabetes mellitus

**** Diabetes mellitus: patiënten met verhoogd risico (nuchtere glucose 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, hypertensie) dienen klinisch en biochemisch te worden gecontroleerd volgens de nationale richtlijnen.

Bloedhomocysteïnespiegel verhoogd

***** In de FIELD-studie was de gemiddelde stijging van de homocysteïnespiegel in het bloed bij patiënten behandeld met fenofibraat 6,5 µmol/l. De stijging was na het staken van de behandeling met fenofibraat omkeerbaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in Appendix V.

4.9 Overdosering

Cholib

Een specifiek antidotum is niet bekend. Als overdosering wordt vermoed, moeten zo nodig ondersteunende maatregelen worden getroffen en een symptomatische behandeling worden ingesteld.

Fenofibraat

Er zijn slechts anekdotische gevallen van fenofibraatoverdosering gemeld. In de meeste gevallen werden geen symptomen van overdosering gemeld. Fenofibraat kan niet worden geëlimineerd door hemodialyse.

Simvastatine

Er zijn enkele gevallen van simvastatineoverdosering gemeld; de maximum ingenomen dosis was 3,6 g. Alle patiënten herstelden zonder blijvende gevolgen. Er is geen specifieke behandeling tegen overdosering. In dergelijke gevallen dienen symptomatische en ondersteunende maatregelen te worden getroffen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Lipidenmodificerende stoffen, HMG-CoA-reductase-inhibitoren in combinatie met andere lipidenmodificerende stoffen, ATC-code: C10BA04.

Werkingsmechanisme

Fenofibraat

Fenofibraat is een fibrinezuurderivaat waarvan het bij de mens gerapporteerde lipidemodificerende effect wordt gemedieerd via activering van PPAR α (peroxisoomproliferatorgeactiveerd receptortype alfa).

Via activering van PPAR α activeert fenofibraat de productie van lipoproteïne lipase en verlaagt fenofibraat de productie van apoproteïne CIII. Activering van PPAR α veroorzaakt ook een toename van de synthese van de apoproteïnen AI en AII.

Simvastatine

Simvastatine is een onwerkzaam lacton dat in de lever wordt gehydrolyseerd tot de overeenkomstige actieve bèta-hydroxyzuurvorm, een krachtige remmer van HMG-CoA-reductase

(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coënzym-A-reductase). Dit enzym katalyseert de omzetting van HMG-CoA in mevalonaat, een vroege en snelheidsbeperkende stap in de biosynthese van cholesterol.

Cholib:

Cholib bevat fenofibraat en simvastatine, die een verschillend werkingsmechanisme hebben, zoals hierboven beschreven.

Farmacodynamische effecten

Fenofibraat

Studies van het effect van fenofibraat op lipoproteïne fracties tonen dalingen van de spiegels van LDL- en VLDL-cholesterol (VLDL-C). De HDL-C-spiegels zijn vaak verhoogd. LDL- en VLDL-triglyceriden zijn verlaagd. Het totaaleffect is een daling in de verhouding van lipoproteïnen met lage en zeer lage dichtheid tot lipoproteïnen met hoge dichtheid.

Fenofibraat heeft ook een uricosurisch effect dat leidt tot een verlaging van de urinezuurspiegels van ongeveer 25%.

Simvastatine

Van simvastatine is aangetoond dat het zowel verhoogde als normale concentraties LDL-C-concentraties verlaagt. LDL wordt gevormd uit VLDL (very low density lipoproteïne) en overwegend afgebroken door de LDL-receptor met hoge affiniteit. Bij het mechanisme van het LDL-verlagende effect van simvastatine kan zowel verlaging van de concentratie VLDL-cholesterol (VLDL-C) als inductie van de LDL-receptor betrokken zijn, met als gevolg een verminderde productie en een verhoogde afbraak van LDL-cholesterol. Apolipoproteïne B daalt ook aanzienlijk tijdens de behandeling met simvastatine. Daarnaast geeft simvastatine een matige verhoging van het HDL-cholesterol en een verlaging van plasma-TG. Als gevolg van deze veranderingen dalen de verhoudingen tussen TC en HDL-C, en LDL-C en HDL-C.

Cholib

De respectieve effecten van simvastatine en fenofibraat zijn complementair.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Cholib

In het klinische programma zijn vier klinische kernonderzoeken uitgevoerd. In totaal 7.583 personen met gemengde dyslipidemie begonnen aan een statine-inlooperperiode van 6 weken. Hiervan werden 2.474 personen gerandomiseerd voor een behandeling van 24 weken, 1.237 personen kregen gelijktijdig fenofibraat en simvastatine toegediend, 1.230 personen kregen alleen statine als monotherapie. Toediening vond in alle gevallen 's avonds plaats.

Gebruikt type en dosis statine:

Onderzoek	Statine-inlooperperiode 6 weken	Week 0 tot week 12		Week 12 tot week 24	
		Statine-monotherapie	Gelijktijdige toediening fenofibraat/simvastatine	Statine-monotherapie	Gelijktijdige toediening fenofibraat/simvastatine
0501	Simvastatine 20 mg	Simvastatine 40 mg	Simvastatine 20 mg	Simvastatine 40 mg	Simvastatine 40 mg
0502	Simvastatine 40 mg	Simvastatine 40 mg	Simvastatine 40 mg	Simvastatine 40 mg	Simvastatine 40 mg
0503	Atorvastatine 10 mg	Atorvastatine 10 mg	Simvastatine 20 mg	Atorvastatine 20 mg	Simvastatine 40 mg

0504	Pravastatine 40 mg	Pravastatine 40 mg	Simvastatine 20 mg	Pravastatine 40 mg	Simvastatine 40 mg
-------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Cholib 145/40

Onderzoek 0502 evalueerde een constante dosis van een combinatie van fenofibraat/simvastatine en een statinecomparator gedurende het hele dubbelblinde onderzoek van 24 weken. Het primaire werkzaamheidscriterium was superioriteit van de combinatie van 145 mg fenofibraat en 40 mg simvastatine versus 40 mg simvastatine voor de TG- en LDL-C-afname en HDL-C-toename na 12 weken.

Na 12 en 24 weken bleek de combinatie van 145 mg fenofibraat en 40 mg simvastatine (F145/S40) superieur te zijn aan 40 mg simvastatine (S40) voor de TG-afname en HDL-C-toename.

De combinatie F145/S40 bleek alleen na 24 weken voor de LDL-C-afname superieur te zijn aan S40, vanaf een niet-significante extra LDL-C-afname van 1,2% na 12 weken tot een statistisch significante afname van 7,2% na 24 weken.

Percentuele wijziging van TG, LDL-C en HDL-C vanaf de uitgangssituatie tot 12 en 24 weken				
Volledige analyse van steekproef				
Lipidenparameter (mmol/l)	Feno 145+Simva 40 (N=221)	Simva 40 (N=219)	Vergelijking behandeling*	P-waarde
Na 12 weken	% gemiddelde wijziging (SD)			
TG	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
LDL-C	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
HDL-C	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
Na 24 weken	% gemiddelde wijziging (SD)			
TG	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
LDL-C	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
HDL-C	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

*Vergelijking behandeling bestaat uit het verschil tussen het kleinste-kwadratengemiddelde voor Feno 145 + Simva 40 en Simva 40, en de overeenkomende 95% BI.

De resultaten voor de onderzochte biologische parameters na 24 weken worden weergegeven in de volgende tabel. F145/S40 bleek statistisch significant superieur te zijn voor alle parameters, behalve voor de stijging van ApoA1.

ANCOVA (covariantie-analyse) van het percentage wijziging in TC, niet-HDL-C, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI en fibrinogeen vanaf de uitgangswaarde tot en met 24 weken – volledige steekproefanalyse					
Parameter	Behandelingsgroep	N	Gemiddelden (SD)	Vergelijking behandeling*	P-waarde
TC (mmol/l)	Feno 145 +	213	-4,95 (18,59)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
	Simva 40	203	1,69 (20,45)		
	Simva 40				
Niet-HDL-C (mmol/l)	Feno 145 +	213	-7,62 (23,94)	-10,33 (-14,94; -5,72)	<0,001
	Simva 40	203	2,52 (26,42)		
	Simva 40				
Apo AI (g/l)	Feno 145 +	204	5,79 (15,96)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084
	Simva 40	194	4,02 (13,37)		
	Simva 40				
Apo B (g/l)	Feno 145 +	204	-2,95 (21,88)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
	Simva 40	194	6,04 (26,29)		
	Simva 40				
Apo B/Apo AI	Feno 145 +	204	-4,93 (41,66)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
	Simva 40	194	3,08 (26,85)		
	Simva 40				
Fibrinogeen* (g/l)	Feno 145 +	202	-29 (0,04)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001
	Simva 40	192	0,01 (0,05)		
	Simva 40				

*Vergelijking behandeling bestaat uit het verschil tussen het kleinste-kwadratengemiddelde voor Feno 145 + Simva 40 en Simva 40, en de overeenkomende 95% BI. SD (standaarddeviatie)

Cholib 145/20

Onderzoek 0501 evalueerde 2 verschillende doses van een combinatie van fenofibraat/simvastatine in vergelijking met 40 mg simvastatine gedurende een dubbelblind onderzoek van 24 weken. Het primaire werkzaamheidscriterium was superioriteit van de combinatie van 145 mg fenofibraat en 20 mg simvastatine versus 40 mg simvastatine voor de TG-afname en toename van HDL-C en niet-inferioriteit voor afname van LDL-C na 12 weken.

Gemiddeld percentage wijziging vanaf de uitgangswaarde tot 12 weken volledige steekproefanalyse				
Parameter	Feno 145+Simva 20 (N=493) Gemiddelde (SD)	Simva 40 (N=505) Gemiddelde (SD)	Vergelijking behandeling*	P-waarde
TG (mmol/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
LDL-C (mmol/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	n.v.t.
HDL-C (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
TC (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Niet-HDL-C (mmol/l)	-9,79 (21,32)	-9,79 (20,14)	-0,11 (-2,61; 2,39)	0,931
Apo AI (g/l)	3,97 (13,15)	0,94 (13,03)	2,98 (1,42; 4,55)	<0,001
Apo B (g/l)	-6,52 (21,12)	-7,97 (17,98)	1,22 (-1,19; 3,63)	0,320
Apo B/Apo AI	-8,49 (24,42)	-7,94 (18,96)	-0,73 (-3,44; 1,97)	0,595
Fibrinogeen (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

*Vergelijking behandeling bestaat uit het verschil tussen het kleinste-kwadratengemiddelde voor Feno 145 + Simva 20 en Simva 40, en de overeenkomende 95% BI.

Na de eerste 12 behandelingsweken bleek de combinatie van 145 mg fenofibraat en 20 mg simvastatine superieur te zijn aan 40 mg simvastatine voor de TG-afname en HDL-C-toename, maar voldeed niet aan de criteria van niet-inferioriteit voor LDL-C. De combinatie van 145 mg fenofibraat en 20 mg simvastatine bewees statistisch significant superieur te zijn bij Apo A1-toename en fibrinogeen-afname vergeleken met 40 mg simvastatine.

Ondersteunende studie

Het ACCORD-lipidenonderzoek (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) was een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek met 5518 patiënten met type 2 diabetes mellitus die werden behandeld met fenofibraat naast simvastatine. Behandeling met fenofibraat en simvastatine heeft geen significante verschillen opgeleverd vergeleken met simvastatine-monotherapie voor de samengestelde primaire uitkomst van niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte en cardiovasculaire sterfte (hazard ratio [HR] 0,92; 95% BI 0,79-1,08, $p = 0,32$; absolute risicoreductie: 0,74%). In de vooraf bepaalde subgroep van patiënten met dyslipidemie, gedefinieerd als degenen in de laagste tertiaal van HDL-C (≤ 34 mg/dl of 0,88 mmol/l) en hoogste tertiaal van TG (≥ 204 mg/dl of 2,3 mmol/l) bij aanvang, toonde behandeling met fenofibraat en simvastatine een relatieve reductie aan van 31% in vergelijking met simvastatine-monotherapie voor de samengestelde primaire uitkomst (hazard ratio [HR] 0,69, 95% BI 0,49-0,97, $p = 0,03$; absolute risicoreductie: 4,95%). In een andere vooraf gespecificeerde subgroepanalyse werd een statistisch significante interactie bij geslachtsgebonden behandeling ontdekt ($p = 0,01$) die duidde op een mogelijk behandelvoordeel van combinatietherapie bij mannen ($p = 0,037$), maar een mogelijk hoger risico voor de primaire uitkomst bij vrouwen die werden behandeld met combinatietherapie vergeleken met simvastatine-monotherapie ($p = 0,069$). Dit was in de hiervoor vermelde subgroep van patiënten met dyslipidemie niet waargenomen, maar er was ook geen duidelijk bewijs van een voordeel voor dyslipidemische vrouwen die werden behandeld met fenofibraat en simvastatine, en een mogelijk schadelijk effect in deze subgroep kon niet worden uitgesloten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Cholib in alle subgroepen van pediatrische patiënten met gecombineerde dyslipidemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De geometrische gemiddelde ratio's en 90% BI's voor de vergelijking van AUC, AUC(0-t) en C_{max} van de actieve metabolieten, fenofibrinezuur en simvastatinezuur, van de vaste-dosiscombinatie Cholib 145 mg/20 mg-tablet en de gelijktijdige toediening van de afzonderlijke tabletten fenofibraat 145 mg en simvastatine 20 mg, zoals gebruikt in het klinische programma, waren alle binnen het 80-125% bio-equivalentie-interval.

De geometrische gemiddelde maximale plasmaspiegel (C_{max}) van de inactieve moederverbinding simvastatine was 2,7 ng/ml voor de vast-dosiscombinatie Cholib 145 mg/20 mg-tablet en 3,9 ng/ml voor de gelijktijdige toediening van de afzonderlijke tabletten 145 mg fenofibraat en 20 mg simvastatine, zoals gebruikt in het klinische programma.

De geometrische gemiddelde ratio's en 90% BI's voor de vergelijking van plasmablootstelling (AUC en AUC(0-t)) aan simvastatine na toediening van de vaste-dosiscombinatie Cholib 145 mg/20 mg-tablet en na gelijktijdige toediening van de afzonderlijke tabletten met 145 mg fenofibraat en 20 mg simvastatine zoals gebruikt in het klinische programma waren alle binnen het 80-125% bio-equivalentie-interval.

Absorptie:

Maximale plasmaconcentraties (C_{max}) van fenofibraat treden binnen 2 tot 4 uur na orale toediening op. Plasmaconcentraties zijn stabiel tijdens doorlopende behandeling bij elk individu.

Fenofibraat is niet in water oplosbaar en moet met voedsel worden ingenomen om de absorptie te vergemakkelijken. Het gebruik van gemicroniseerd fenofibraat en NanoCrystal®-technologie voor het preparaat van de fenofibraat 145 mg-tablet verbetert de absorptie.

In tegenstelling tot oudere preparaten met fenofibraat, zijn de maximale plasmaconcentratie en de totale blootstelling van dit preparaat onafhankelijk van de inname van voedsel.

Een onderzoek naar het effect van voeding bij toediening van dit preparaat van fenofibraat 145 mg tabletten aan gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen in nuchtere toestand en met een vetrijke maaltijd wees uit dat blootstelling (AUC en C_{max}) aan fenofibrinezuur niet wordt beïnvloed door voedsel.

Daarom hoeft bij het innemen van fenofibraat in Cholib geen rekening te worden gehouden met maaltijden.

Kinetisch onderzoek na toediening van een enkelvoudige dosis en continue behandeling heeft aangetoond dat het geneesmiddel zich niet ophoopt.

Simvastatine is een onwerkzaam lacton dat in vivo gemakkelijk gehydrolyseerd wordt tot het overeenkomstige bèta-hydroxyzuur, een krachtige remmer van HMG-CoA-reductase. De hydrolyse vindt voornamelijk in de lever plaats; hydrolyse in menselijk plasma verloopt zeer traag.

Simvastatine wordt goed geabsorbeerd en ondergaat een uitgebreide first-passeextractie in de lever. De extractie in de lever is afhankelijk van de hepatische bloedstroom. De lever is de plek waar de actieve vorm voornamelijk werkzaam is. De beschikbaarheid van het bèta-hydroxyzuur in de systemische circulatie na een orale dosis simvastatine bleek minder dan 5% van de dosis te zijn. De maximale plasmaconcentratie van actieve remmers wordt na ongeveer 1 tot 2 uur na toediening van simvastatine bereikt. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen effect op de absorptie.

Bij farmacokinetisch onderzoek met eenmalige en meervoudige doses simvastatine bleek dat er na meervoudige toediening geen accumulatie van het geneesmiddel optrad.

Distributie

Fenofibrinezuur wordt sterk gebonden aan plasma-albumine (meer dan 99%).

De proteïnebinding van simvastatine en de actieve metaboliet is > 95%.

Biotransformatie en eliminatie

Na orale toediening wordt fenofibraat snel gehydrolyseerd door esterasen tot de actieve metaboliet fenofibrinezuur. In het plasma kan geen onveranderd fenofibraat worden gedetecteerd. Fenofibraat is geen substraat voor CYP3A4. Er is geen hepatisch microsomaal metabolisme bij betrokken.

Het geneesmiddel wordt voornamelijk uitgescheiden in de urine. Vrijwel alle geneesmiddel wordt binnen 6 dagen uitgescheiden. Fenofibraat wordt voornamelijk uitgescheiden in de vorm van fenofibrinezuur en het bijbehorende glucuronideconjugaat. Bij oudere patiënten is de schijnbare totale plasmaklaring van fenofibrinezuur niet gewijzigd.

Kinetisch onderzoek na toediening van een enkelvoudige dosis en continue behandeling heeft aangetoond dat het geneesmiddel niet accumuleert. Fenofibrinezuur wordt niet geëlimineerd door hemodialyse.

Gemiddelde plasmahalfwaardetijd: de eliminatiehalfwaardetijd van fenofibrinezuur bedraagt ongeveer 20 uur.

Simvastatine is een substraat van CYP3A4 van de effluxtransporter BCRP.. Simvastatine wordt actief in de hepatocyten opgenomen door het transporteiwit OATP1B1. De belangrijkste metabolieten van simvastatine in menselijk plasma zijn het bèta-hydroxyzuur en daarnaast vier actieve metabolieten. Na een orale dosis radioactief simvastatine bij de mens werd 13% van de radioactiviteit in de urine

uitgescheiden en 60% in de feces binnen 96 uur. De in de feces teruggevonden hoeveelheid vertegenwoordigt geabsorbeerde geneesmiddelequivalenten die in de gal zijn uitgescheiden, evenals niet-geabsorbeerd geneesmiddel. Na een intraveneuze injectie van de bèta-hydroxyzuurmetabooliet, bedroeg de halfwaardetijd ongeveer 1,9 uur. Gemiddeld slechts 0,3% van de intraveneuze dosis wordt in de vorm van remmers uitgescheiden met de urine.

In twee kleine onderzoeken (n=12) en vervolgens in een groter onderzoek (n=85) bij gezonde personen, is de invloed van herhaalde toediening van fenofibraat op de farmacokinetiek van één of meerdere doses simvastatine onderzocht.

In één onderzoek was de AUC van het simvastatinezuur (SVA), een belangrijke actieve metabooliet van simvastatine, gereduceerd met 42% (90% BI 24%-56%) als één dosis van 40 mg simvastatine werd gecombineerd met herhaalde toediening van 160 mg fenofibraat. In het andere onderzoek [Bergman ea, 2004] leidde herhaalde gelijktijdige toediening van 80 mg simvastatine en 160 mg fenofibraat tot een reductie van 36% (90% CI 30%-42%) in de AUC aan SVA. In het grotere onderzoek werd een reductie van 21% (90% BI 14%-27%) in de AUC van SVA waargenomen na herhaalde gelijktijdige toediening van 40 mg simvastatine en 145 mg fenofibraat 's avonds. Dit week niet significant af van de reductie van 29% (90% BI 22%-35%) in de AUC van SVA, waargenomen bij gelijktijdige toediening met een tussenperiode van 12 uur: 40 mg simvastatine 's avonds en 145 mg fenofibraat 's morgens.

Het is niet onderzocht of fenofibraat invloed had op andere actieve metaboliëten van simvastatine.

Het precieze werkingsmechanisme is niet bekend. In de beschikbare klinische gegevens wordt het effect op LDL-cholesterolreductie niet beschouwd als significant verschillend van simvastatine-monotherapie als het LDL-cholesterol aan het begin van de behandeling onder controle is.

De herhaalde toediening van 40 of 80 mg simvastatine, de hoogste geregistreerde dosis, had geen invloed op de gehalten van fenofibrinezuur in evenwichtstoestand in het plasma.

Speciale populaties

Bij dragers van het c.521T>C-allel op het SLCO1B1-gen is de OATP1B1-activiteit lager. De gemiddelde blootstelling (AUC) van de belangrijkste actieve metabooliet, simvastatinezuur, is 120% bij heterozygote dragers (CT) van het C-allel en 221% bij homozygote dragers (CC), vergeleken met patiënten die het meest gangbare genotype (TT) hebben. In de Europese populatie komt het C-allel voor met een frequentie van 18%. Bij patiënten met SLCO1B1-polymorfisme bestaat een risico op verhoogde blootstelling aan simvastatine, wat kan leiden tot een verhoogd risico op rabdomyolyse (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen preklinische onderzoeken uitgevoerd met de vaste-dosiscombinatie Cholib.

Fenofibraat

Onderzoeken naar acute toxiciteit hebben geen relevante informatie over specifieke toxiciteit van fenofibraat opgeleverd.

In een oraal, niet-klinisch onderzoek van drie maanden bij ratten met fenofibrinezuur, de actieve metabooliet van fenofibraat, zijn toxiciteit voor de skeletspieren (met name spieren rijk aan type I – langzaam oxiderende – spiervezels) en cardiale degeneratie, bloedarmoede en verminderd lichaamsgewicht waargenomen bij blootstellingsniveaus van ≥ 50 maal de blootstelling bij de mens voor de skelettoxiciteit en >15 maal voor de cardiomyotoxiciteit.

Bij honden die gedurende 3 maanden zijn behandeld bij blootstellingen van ongeveer 7 maal de klinische AUC, kwamen reversibele zweren en erosies in het maagdakanaal voor.

Onderzoeken naar mutageniteit van fenofibraat waren negatief.

In onderzoeken naar carcinogeniciteit zijn bij ratten en muizen levertumoren aangetroffen die toe te schrijven zijn aan peroxisoom-proliferatie. Deze veranderingen zijn specifiek voor knaagdieren en zijn bij vergelijkbare dosisniveaus niet waargenomen bij andere diersoorten. Dit is niet van belang voor therapeutisch gebruik bij de mens.

Onderzoeken bij muizen, ratten en konijnen brachten geen teratogene effecten aan het licht. Embryotoxische effecten zijn waargenomen bij doses in het bereik van maternale toxiciteit. Bij hoge doses zijn verlenging van de drachtperiode en moeilijkheden bij de bevalling waargenomen.

Er zijn geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen in niet-klinische onderzoeken naar reproductietoxiciteit van fenofibraat. Reversibele hypospermie en testikelvacuolisatie en immaturiteit van de ovaria zijn echter wel waargenomen in een toxiciteitsonderzoek met herhaalde doses fenofibrinezuur bij jonge honden.

Simvastatine

Op basis van conventioneel dieronderzoek naar farmacodynamiek, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniciteit zijn er geen andere risico's voor de patiënt dan die welke op grond van het farmacologische mechanisme kunnen worden verwacht. Bij maximaal verdragen doses bij zowel de rat als het konijn veroorzaakte simvastatine geen foetale misvormingen en had het geen effect op de vruchtbaarheid, de voortplantingsfunctie of neonatale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Butylhydroxyanisol (E320)
Lactosemonohydraat
Natriumlaurylsulfaat
Zetmeel, gepregelatiniseerd (maïs)
Docusaatnatrium
Sucrose
Citroenzuurmonohydraat (E330)
Hypromellose (E464)
Crospovidon (E1202)
Magnesiumstearaat (E572)
Gesiliconiseerde microkristallijne cellulose (bestaande uit cellulose, microkristallijn en silicium, colloïdaal watervrij)
Ascorbinezuur (E300)

Filmomhulling:

Poly(vinylalcohol), gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203)
Titaniumdioxide (E171)
Talk (E553b)
Lecithine (verkrege uit sojabonen (E322))
Xanthaangom (E415)
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Zonnegeel FCF (E110)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (alu/alu).

Verpakkingsgrootten: 10, 30 en 90 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/866/001-002

EU/1/13/866/005

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 augustus 2013

Datum van laatste verlenging: 16 mei 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cholib 145 mg/40 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén filmomhulde tablet bevat 145 mg fenofibraat en 40 mg simvastatine.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Eén filmomhulde tablet bevat 194,7 mg lactose (als monohydraat), 145 mg sucrose en 0,8 mg lecithine (verkregen uit sojabonen (E322)).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Ovale, biconvexe, steenrode, filmomhulde tablet met schuine randen en 145/40 aan een kant. De diameter dimensies zijn ongeveer 19,3 x 9,3 mm en het gewicht van de tablet is circa 840 mg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cholib is geïndiceerd als aanvullende therapie naast dieet en lichaamsbeweging bij volwassen patiënten met hoog cardiovasculair risico die lijden aan gemengde dyslipidemie. Cholib verlaagt het triglyceridegehalte en verhoogt de HDL-cholesterolspiegels indien de LDL-cholesterolspiegels afdoende worden gecontroleerd met een overeenkomende dosis simvastatine-monotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Secundaire oorzaken van hyperlipidemie, zoals onbehandelde type 2 diabetes mellitus, hypothyroïdie, nefrotisch syndroom, dysproteïnemie, obstructieve leverziekte, farmacologische behandeling (zoals oraal oestrogeen) en alcoholisme dienen afdoende te worden behandeld voordat therapie met Cholib wordt overwogen en patiënten dienen op een standaard cholesterol- en triglyceridenverlagend dieet te worden gezet dat tijdens de behandeling moet worden voortgezet.

Dosering

De aanbevolen dosering is één tablet per dag. Grapefruitsap dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Reactie op de behandeling dient te worden gecontroleerd door bepaling van serumlipidenwaarden (totaal cholesterol (TC), LDL-C, triglyceriden (TG)).

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Aanpassing van de dosis is niet nodig. De gebruikelijke dosis wordt aanbevolen, behalve bij verminderde nierfunctie met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 60 ml/min/1,73 m² waarbij Cholib gecontra-indiceerd is (zie rubriek 4.3).

Patiënten met verminderde nierfunctie

Cholib is gecontra-indiceerd bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie bij wie de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 60 ml/min/1,73 m² is (zie rubriek 4.3).

Cholib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met milde nierinsufficiëntie bij wie de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid 60 tot 89 ml/min/1,73 m² bedraagt (zie rubriek 4.3).

Patiënten met verminderde leverfunctie

Cholib is niet onderzocht bij patiënten met verminderde leverfunctie en is daarom in deze populatie gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Cholib is gecontra-indiceerd bij kinderen en jongeren tot 18 jaar (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige therapie

Voor patiënten die gelijktijdig met Cholib geneesmiddelen innemen die elbasvir of grazoprevir bevatten, mag de simvastatinedosis niet hoger zijn dan 20 mg/dag. (Zie rubriek 4.4 en 4.5).

Wijze van toediening

Elke tablet dient in zijn geheel met een glas water te worden ingenomen. De tabletten mogen niet worden fijngeemaakt of gekauwd. Ze mogen met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, pinda, soja of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) (zie ook rubriek 4.4).
- Bekende lichtallergie of fototoxische reactie tijdens de behandeling met fibraten of ketoprofen.
- Actieve leverziekte of onverklaarbare, aanhoudende verhoging van serumtransaminasen.
- Bekende galblaasaandoening.
- Chronische of acute pancreatitis met uitzondering van acute pancreatitis als gevolg van ernstige hypertriglyceridemie.
- Matige tot ernstige nierinsufficiëntie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 60 ml/min/1,73 m²).
- Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (middelen die de AUC ongeveer vijfvoudig of meer verhogen) (bijv. itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, hiv-proteaseremmers (bijv. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erytromycine, claritromycine, telitromycine, nefazodon en geneesmiddelen die cobicistat bevatten) (zie rubriek 4.4 en 4.5).
- Gelijktijdige toediening van gemfibrozil, ciclosporine of danazol (zie rubriek 4.4 en 4.5).
- Gelijktijdige toediening van glecaprevir, pibrentasvir, elbasvir of grazoprevir (zie rubriek 4.5).
- Pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar).
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Persoonlijke geschiedenis van myopathie en/of rabdomyolyse met statines en/of fibraten of bevestigde verhoogde creatinefosfokinase van meer dan 5 keer de bovengrens van normaal onder een vorige behandeling met statines (zie rubriek 4.4).
- Gelijktijdige toediening van amiodaron, verapamil, amlodipine of diltiazem (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Spiieren

Skeletspier toxiciteit, waaronder zeldzame gevallen van rabdomyolyse met of zonder nierfalen, zijn gemeld bij toediening van lipidenverlagende stoffen, zoals fibraten en statines. Het risico op myopathie met statines en fibraten is bekend en wordt in verband gebracht met de dosis van elke component en de aard van het fbraat.

Verminderde functie van transporteiwitten

Verminderde functie van hepatische OATP-transporteiwitten kan de systemische blootstelling aan simvastatine verhogen en de kans vergroten op myopathie en rabdomyolyse. Verminderde functie kan

optreden als gevolg van remming door geneesmiddeleninteractie (bijv. met ciclosporine) of bij patiënten die drager zijn van het genotype SLCO1B1 c.521T>C.

Patiënten die drager zijn van het SLCO1B1-genallel (c.521T>C) dat codeert voor een minder actief OATP1B1-eiwit hebben een verhoogde systemische blootstelling aan simvastatine en een grotere kans op myopathie. De kans op myopathie die samenhangt met hoge dosering van simvastatine (80 mg), is ongeveer 1% in het algemeen, zonder genetische test. Op grond van resultaten van de SEARCH-studie wordt aangenomen dat dragers van homozygote C-allelen (ook CC genoemd), die worden behandeld met 80 mg, een kans van 15% hebben op myopathie binnen één jaar, terwijl deze kans bij dragers van heterozygote C-allelen (CT) 1,5% is. Bij patiënten met het meest gangbare genotype (TT) is de overeenkomstige kans 0,3% (zie rubriek 5.2).

Immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM)

Er zijn zeldzame meldingen gedaan van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM), een auto-immune myopathie, in verband gebracht met statinegebruik. IMNM wordt gekenmerkt door: proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatin kinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling; positief antilichaam tegen HMG-CoA-reductase; spierbiopsie die necrotiserende myopathie aantoonde; en verbetering met immunosuppressieve middelen. Aanvullend neuromusculair en serologisch onderzoek kan nodig zijn. Behandeling met immunosuppressieve middelen kan nodig zijn. Overweeg het risico van IMNM zorgvuldig voordat u met een andere statine begint. Als behandeling met een andere statine wordt gestart, dient u te controleren op tekenen en symptomen van IMNM.

Maatregelen om het risico op myopathie door geneesmiddelinteracties te verlagen

Het risico op spiertoxiciteit kan hoger zijn als Cholib wordt toegediend met een ander fibraat, statine, niacine, fusidinezuur of andere specifieke concomitante stoffen (voor specifieke vormen van interactie zie rubriek 4.5). Artsen die combinatietherapie overwegen met Cholib en lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) of geneesmiddelen die nicotinezuur bevatten, dienen de mogelijke risico's en voordelen zorgvuldig af te wegen en dienen patiënten zorgvuldig te controleren op symptomen van pijnlijke, gevoelige of zwakke spieren, vooral tijdens de eerste maanden van de behandeling en als de dosis van één van de geneesmiddelen wordt verhoogd.

Bij gelijktijdige toediening van simvastatine en krachtige CYP3A4-remmers is het risico op myopathie en rabdomyolyse significant verhoogd (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Simvastatine is een substraat van de effluxtransporter BCRP (Breast Cancer Resistant Protein). Gelijktijdige toediening van BCRP-remmers (bijv. elbasvir and grazoprevir) kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van simvastatine en een verhoogd risico op myopathie. Daarom dient een aanpassing van de simvastatinedosis te worden overwogen, afhankelijk van de voorgeschreven dosis. Gelijktijdige toediening van elbasvir en grazoprevir met simvastatine werd nog niet bestudeerd. De simvastatinedosis mag echter niet hoger zijn dan dagelijks 20 mg bij patiënten die gelijktijdig middelen krijgen toegediend die elbasvir of grazoprevir bevatten (zie rubriek 4.5).

Het risico op myopathie is verhoogd bij sterke HMG-CoA-reductaseremmende activiteit in plasma (d.w.z. verhoogde simvastatine- en simvastatinezuurgehalten in het plasma), wat mogelijk gedeeltelijk wordt veroorzaakt door met elkaar reagerende geneesmiddelen die interfereren met het simvastatinemetabolisme en/of transporterpaden (zie rubriek 4.5).

Cholib mag niet samen met fusidinezuur worden toegediend. Bij patiënten die een statine in combinatie met fusidinezuur kregen toegediend, zijn gevallen (soms met fatale afloop) van rabdomyolyse gemeld (zie rubriek 4.5). Bij patiënten voor wie systemisch gebruik van fusidinezuur van essentieel belang wordt geacht, dient behandeling met statines gedurende de behandeling met fusidinezuur te worden gestaakt. De patiënt moet worden geadviseerd onmiddellijk medische hulp in te roepen wanneer hij/zij symptomen van pijn, gevoeligheid of zwakte van spieren ervaart.

Zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur mag de statinetherapie worden hervat. In uitzonderlijke omstandigheden, wanneer langdurige systemische behandeling met fusidinezuur is vereist, bijvoorbeeld voor de behandeling van ernstige infecties, dient gelijktijdig gebruik van Cholib en fusidinezuur alleen per patiënt en onder strikt medisch toezicht te worden overwogen.

Creatinekinasemeting

Het creatinekinase mag niet worden gemeten na zware inspanning of bij aanwezigheid van enige andere plausibele reden voor verhoogde creatinekinase, aangezien dit de interpretatie van de waarden bemoeilijkt. Als de uitgangswaarden van de creatinekinaseniveaus significant verhoogd zijn ($> 5 \times$ uitgangswaarde), dienen de niveaus binnen 5 tot 7 dagen opnieuw te worden gemeten om de resultaten te bevestigen.

Vóór aanvang van de behandeling

Alle patiënten bij wie behandeling wordt ingesteld of van wie de dosis simvastatine wordt verhoogd, dienen geïnformeerd te worden over het risico op myopathie en hen moet worden geadviseerd om onverklaarbare pijn, gevoeligheid of zwakte van de spieren direct te melden.

Bijzondere voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij patiënten met predisponerende factoren voor rabdomyolyse. Om een referentie-uitgangswaarde vast te stellen, dient in de volgende gevallen het creatinekinase vóór aanvang van een behandeling te worden gemeten:

- Ouderen ≥ 65 jaar
- Vrouwelijk geslacht
- Verminderde nierfunctie
- Onbehandelde hypothyroïdie
- Hypoalbuminemie
- Persoonlijke of familiale geschiedenis van hereditaire spieraandoeningen
- Voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of een fbraat
- Alcoholmisbruik

In dergelijke situaties dient het risico van de behandeling te worden afgewogen tegen het mogelijke voordeel, en wordt klinische controle aanbevolen.

Om een referentie-uitgangswaarde vast te stellen, dienen de creatinefosfokinaseniveaus te worden gemeten en wordt klinische controle aanbevolen.

Als een patiënt eerder op een fbraat of een statine een spieraandoening heeft gehad, dient behandeling met een ander lid van die klasse altijd voorzichtig te worden ingesteld. Als de uitgangswaarden van de creatinekinaseniveaus significant verhoogd zijn ($> 5 \times$ uitgangswaarde), mag de behandeling niet worden gestart.

Als om een andere reden myopathie wordt vermoed, dient de behandeling gestaakt te worden.

Een paar dagen voorafgaand aan grote electieve chirurgie en wanneer zich een grote medische of chirurgische aandoening voordoet, dient behandeling met Cholib tijdelijk te worden gestaakt.

Leveraandoeningen

Bij sommige patiënten behandeld met simvastatine of fenofbraat is een verhoging van de transaminasespiegels gemeld. De verhoging was in de meeste gevallen voorbijgaand, laag en asymptomatisch en het was niet nodig om de behandeling te staken.

Transaminasespiegels moeten worden gecontroleerd voordat de behandeling begint, elke 3 maanden tijdens de eerste 12 maanden van de behandeling en vervolgens periodiek. Er dient aandacht te worden besteed aan patiënten bij wie de transaminasespiegels stijgen. De behandeling dient gestaakt te worden als de spiegels van aspartaataminotransferase (ASAT), ook wel serumglutamaatoxaalacetaattransaminase (SGOT) genoemd, en alanineaminotransferase (ALAT),

ook wel serumglutamaatpyruvaattransaminase (SGPT) genoemd, stijgen tot meer dan drie keer de bovengrens van de normaalwaarde.

Wanneer zich symptomen van hepatitis voordoen (bijv. geelzucht, pruritus) en deze diagnose door laboratoriumtesten wordt bevestigd, dient behandeling met Cholib te worden gestaakt.

Bij patiënten die veel alcohol gebruiken dient Cholib voorzichtig gebruikt te worden.

Pancreatitis

Pancreatitis is gemeld bij patiënten die fenofibraat gebruiken (zie de rubrieken 4.3 en 4.8). Deze gebeurtenis kan wijzen op falende werkzaamheid bij patiënten met ernstige hypertriglyceridemie, een geïnduceerde verhoogde concentratie van pancreasenzymen of een secundair fenomeen gemedieerd door galwegstenen of slibvorming met obstructie van de ductus choledochus.

Nierfunctie

Cholib is gecontra-indiceerd bij matig tot ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.3).

Cholib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met milde renale insufficiëntie bij wie de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid 60 tot 89 ml/min/1,73 m² bedraagt (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten die fenofibraat als monotherapie of gelijktijdig met statines toegediend krijgen, zijn reversibele verhogingen van serumcreatinine gemeld. Verhogingen in serumcreatinine waren over het algemeen stabiel in de tijd, zonder aanwijzingen voor verdere stijging bij langdurige behandeling, en keerden na het staken van de behandeling over het algemeen terug naar de uitgangswaarde.

In klinische onderzoeken steeg bij 10% van de patiënten die gelijktijdig fenofibraat en simvastatine kregen toegediend het creatinine meer dan 30 µmol/l boven de uitgangswaarde. Dit gebeurde bij slechts 4,4% van de patiënten die statine als monotherapie kregen. 0,3% van de patiënten met gelijktijdige toediening vertoonde een klinisch relevante stijging van de creatinewaarden tot > 200 µmol/l.

Behandeling dient onderbroken te worden wanneer de creatininespiegel meer dan 50% hoger is dan de bovengrens van normaal. Het wordt aanbevolen om creatinine te meten tijdens de eerste 3 maanden na aanvang van de behandeling en daarna periodiek.

Interstitiële longziekte

Gevallen van interstitiële longziekte zijn gemeld bij gebruik van bepaalde statines en bij fenofibraat, met name bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). De kenmerken zijn onder meer dyspneu, niet-productieve hoest en algemene deterioratie van de lichamelijke gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Indien het vermoeden bestaat dat een patiënt interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, dient behandeling met Cholib te worden gestaakt.

Diabetes mellitus

Er zijn aanwijzingen dat statines als klasse een stijging van bloedglucose veroorzaken en bij sommige patiënten, met een hoog risico op diabetes, een niveau van hyperglykemie kunnen veroorzaken waarvoor formele diabeteszorg is aangewezen. Dit risico weegt echter op tegen het lagere vasculaire risico door gebruik van statines en mag daarom geen reden zijn de behandeling met statines te staken. Patiënten met verhoogd risico (nuchtere glucose 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, hypertensie) dienen klinisch en biochemisch te worden gecontroleerd volgens de nationale richtlijnen.

Veneuze trombo-embolische voorvallen

In de FIELD-studie werd een statistisch significante verhoging van de incidentie van longembolie gemeld (0,7% in de placebogroep versus 1,1% in de fenofibraatgroep; p=0,022) en een statistische niet-significante toename van diepe veneuze trombose (placebo 1,0%; 48/4.900 patiënten) versus fenofibraat 1,4% (67/4.895); p=0,074 waargenomen. Het verhoogde risico op gevallen van veneuze trombose kan zijn gerelateerd aan de verhoogde homocysteïnespiegel, een risicofactor voor trombose

en andere onbekende factoren. De klinische betekenis hiervan is onduidelijk. Om deze reden dient voorzichtigheid in acht genomen te worden bij patiënten met een geschiedenis van longembolie.

Myasthenia gravis

Er zijn enkele gevallen gemeld waarbij statines Myasthenia gravis of oculaire myasthenie 'de novo' induceerden dan wel reeds bestaande Myasthenia gravis of oculaire myasthenie verergerden (zie rubriek 4.8). Het gebruik van Cholib moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose en mag om die reden niet worden gebruikt door patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie.

Dit geneesmiddel bevat sucrose en mag om die reden niet worden gebruikt door patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, d.w.z. is in wezen "natriumvrij".

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met Cholib.

Interacties die betrekking hebben op monotherapie

CYP3A4-remmers

Simvastatine is een substraat van CYP3A4 (cytochroom P450 3A4).

Mogelijk dragen meerdere mechanismen bij aan potentiële interacties met HMG-CoA-reductaseremmers. Geneesmiddelen of kruidenproducten die bepaalde enzymen (bijv. CYP3A4) en/of transporterpaden (bijv. OATP1B) remmen, kunnen leiden tot verhoogde simvastatine- en simvastatinezuurgehalten in het plasma en tot een verhoogd risico op myopathie/rhabdomyolyse.

Krachtige remmers van CYP3A4 verhogen het risico op myopathie en rhabdomyolyse door de remmende werking op HMG-CoA-reductase in het plasma tijdens de behandeling met simvastatine te verhogen. Deze remmers zijn onder meer itraconazol, ketoconazol, posaconazol, erytromycine, claritromycine, telitromycine, HIV-proteaseremmers (zoals nelfinavir), cobicistat en nefazodon.

Combinatie met itraconazol, ketoconazol, posaconazol, HIV-proteaseremmers (zoals nelfinavir), cobicistat, erytromycine, claritromycine, telitromycine en nefazodon is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Indien behandeling met itraconazol, ketoconazol, posaconazol, erytromycine, claritromycine of telitromycine onvermijdelijk is, dient gebruik van Cholib voor de duur van de behandeling te worden opgeschort. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie van Cholib met bepaalde andere, minder krachtige CYP3A4-remmers: fluconazol, verapamil of diltiazem (zie de rubrieken 4.3 en 4.4).

Zie de voorschrijfinformatie van alle gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen voor meer informatie over de mogelijke interacties met simvastatine en/of de mogelijkheid van enzym- of transporteraanpassingen en mogelijke wijzigingen van de dosis en dosisschema's.

Danazol

Bij gelijktijdige toediening van danazol en simvastatine is het risico op myopathie en rhabdomyolyse verhoogd. De simvastatinedosis mag niet hoger zijn dan 10 mg per dag voor patiënten die danazol gebruiken. Gelijktijdig gebruik van Cholib en danazol is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Ciclosporine

Bij gelijktijdige toediening van ciclosporine en simvastatine is het risico op myopathie en rabdomyolyse verhoogd. Hoewel het mechanisme niet volledig wordt begrepen, is aangetoond dat ciclosporine de blootstelling in plasma (AUC) aan simvastatinezuur verhoogt, waarschijnlijk mede door remming van CYP3A4 en het transporteiwit OATP1B1. Omdat de simvastatinedosis niet hoger mag zijn dan 10 mg per dag bij patiënten die ciclosporine gebruiken, is de gelijktijdige toediening van Cholib en ciclosporine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Amiodaron, amlodipine, diltiazem en verapamil

Bij gelijktijdige toediening van amiodaron, amlodipine, diltiazem of verapamil en simvastatine 40 mg per dag, is het risico op myopathie en rabdomyolyse verhoogd.

In een klinisch onderzoek werd myopathie gemeld bij 6% van de patiënten die simvastatine 80 mg en amiodaron gebruikten, tegen 0,4% van de patiënten die alleen simvastatine 80 mg gebruikten.

Gelijktijdige toediening van amlodipine en simvastatine verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 1,6.

Gelijktijdige toediening van diltiazem en simvastatine verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 2,7, waarschijnlijk door remming van CYP3A4.

Gelijktijdige toediening van verapamil en simvastatine verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur in plasma met een factor 2,3, waarschijnlijk gedeeltelijk door remming van CYP3A4.

De Cholib-dosering mag daarom niet hoger zijn dan 145 mg/20 mg per dag voor patiënten die amiodaron, amlodipine, diltiazem of verapamil gebruiken.

BCRP-remmers (borstkankerresistent-eiwit)

Gelijktijdige toediening van BCRP-remmers, waaronder geneesmiddelen die elbasvir of grazoprevir bevatten, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van simvastatine en een verhoogd risico op myopathie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Andere statines en fibraten

Gemfibrozil verhoogt de AUC van simvastatinezuur met een factor 1,9, mogelijk door remming van de glucuronidatie-pathway. Bij gelijktijdige toediening van gemfibrozil en simvastatine is het risico op myopathie en rabdomyolyse significant verhoogd. Patiënten die gelijktijdig andere fibraten of statines krijgen toegediend, hebben eveneens een verhoogd risico op rabdomyolyse. Gelijktijdig gebruik van Cholib en gemfibrozil, andere fibraten of statines is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Niacine (nicotinezuur)

Gevallen van myopathie/rabdomyolyse zijn in verband gebracht met gelijktijdige toediening van statines en niacine (nicotinezuur) bij lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag), wetende dat niacine en statines in monotherapie myopathie kunnen veroorzaken.

Artsen die combinatietherapie overwegen met Cholib en lipidemodificerende doses (≥ 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) of geneesmiddelen die nicotinezuur bevatten, moeten de mogelijke risico's en voordelen zorgvuldig afwegen en dienen patiënten zorgvuldig te controleren op klachten en symptomen van pijnlijke, gevoelige of zwakke spieren, vooral tijdens de eerste maanden van de behandeling en als de dosis van één van de geneesmiddelen wordt verhoogd.

Fusidinezuur

Bij gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur en statines, is het risico op myopathie, inclusief rabdomyolyse, verhoogd. Gelijktijdige toediening van deze combinatie kan verhoogde plasmaconcentraties van beide middelen tot gevolg hebben. Het werkingsmechanisme van deze interactie (farmacodynamisch, farmacokinetisch of beide) is nog niet bekend. Bij patiënten die deze combinatie kregen toegediend, zijn gevallen (soms met fatale afloop) van rabdomyolyse gemeld.

Als behandeling met fusidinezuur nodig is, dient behandeling met Cholib voor de gehele duur van de behandeling met fusidinezuur te worden gestaakt. (Zie ook rubriek 4.4).

Grapefruitsap

Grapefruitsap remt CYP3A4. Gelijktijdige inname van grote hoeveelheden (meer dan 1 liter per dag) grapefruitsap en simvastatine verhoogde de blootstelling aan simvastatinezuur in plasma met een factor 7. Inname van 240 ml grapefruitsap 's morgens en simvastatine 's avonds leidde eveneens tot verhoogde blootstelling aan simvastatinezuur met een factor 1,9. Inname van grapefruitsap tijdens behandeling met Cholib dient daarom vermeden te worden.

Colchicine

Bij gelijktijdige toediening van colchicine en simvastatine bij patiënten met renale insufficiëntie, zijn gevallen van myopathie en rhabdomyolyse gemeld. Patiënten die colchicine en Cholib gebruiken, dienen daarom nauwlettend klinisch te worden gecontroleerd.

Vitamine K-antagonisten

Fenofibraat en simvastatine versterken het effect van vitamine K-antagonisten en kunnen het risico op bloedingen verhogen. Het wordt aanbevolen om de dosering van die orale anticoagulantia te verlagen met ongeveer een derde aan het begin van de behandeling en daarna vervolgens geleidelijk aan te passen aan de hand van de INR-controles (International Normalised Ratio). De INR dient te worden vastgesteld voordat met Cholib wordt gestart en vaak genoeg tijdens de beginfase van de behandeling, om er zeker van te zijn dat er geen significante verandering van de INR optreedt. Zodra een stabiele INR is gedocumenteerd, kunnen controles plaatsvinden met de intervallen die meestal worden aanbevolen voor patiënten die deze orale anticoagulantia krijgen toegediend. Als de Cholib-dosis wordt gewijzigd of gestaakt, dient dezelfde procedure te worden herhaald. Behandeling met Cholib is niet in verband gebracht met bloedingen bij patiënten die geen anticoagulantia krijgen.

Glitazonen

Bij gelijktijdige toediening van fenofibraat en glitazonen zijn enkele gevallen van omkeerbare paradoxale vermindering van HDL-cholesterol gemeld. Daarom wordt aanbevolen om bij gelijktijdige toediening van Cholib en een glitazon het HDL-cholesterol te controleren en bij te lage HDL-cholesterolwaarden een van beide behandelingen te staken.

Rifampicine

Omdat rifampicine een krachtige CYP3A4-remmer is die interfereert met het simvastatinemetabolisme, kan bij patiënten die een langdurige behandeling met rifampicine ondergaan (zoals de behandeling van tuberculose) de werkzaamheid van simvastatine afnemen. Bij normale vrijwilligers daalde de blootstelling aan simvastatinezuur met 93% als gelijktijdig rifampicine werd toegediend.

Invloed op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Fenofibraat en simvastatine zijn geen remmers of inductoren van CYP3A4. Cholib zal daarom naar verwachting geen invloed hebben op de plasmaconcentraties van stoffen die via CYP3A4 worden gemetaboliseerd.

Fenofibraat en simvastatine zijn geen remmers van CYP2D6, CYP2E1 of CYP1A2. Fenofibraat is een milde tot matige remmer van CYP2C9 en een zwakke remmer van CYP2C19 en CYP2A6.

Bij gelijktijdige toediening van Cholib en geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C19, CYP2A6 of vooral CYP2C9 met een nauwe therapeutische index, dienen de patiënten zorgvuldig te worden gecontroleerd en indien nodig wordt een dosisaanpassing van deze geneesmiddelen aanbevolen.

Interactie tussen simvastatine en fenofibraat

In twee kleine onderzoeken (n=12) en vervolgens in een groter onderzoek (n=85) bij gezonde personen, is de invloed van herhaalde toediening van fenofibraat op de farmacokinetiek van één of meerdere doses simvastatine onderzocht.

In één onderzoek was de AUC van simvastatinezuur (SVA), een belangrijke actieve metabooliet van simvastatine, gereduceerd met 42% (90% BI 24%-56%) als één dosis van 40 mg simvastatine werd gecombineerd met herhaalde toediening van 160 mg fenofibraat. In het andere onderzoek [Bergman et al, 2004] leidde herhaalde gelijktijdige toediening van 80 mg simvastatine en 160 mg fenofibraat tot een reductie van 36% (90% BI 30%-42%) van de AUC van SVA. In het grotere onderzoek werd een reductie van 21% (90% BI 14%-27%) van de AUC van SVA waargenomen na herhaalde gelijktijdige toediening van 40 mg simvastatine en 145 mg fenofibraat 's avonds. Dit week niet significant af van de reductie van 29% (90% BI 22%-35%) van de AUC van SVA, waargenomen bij gelijktijdige toediening met een tussenperiode van 12 uur: 40 mg simvastatine 's avonds en 145 mg fenofibraat 's morgens.

Het is niet onderzocht of fenofibraat invloed had op andere actieve metaboolieten van simvastatine.

Het precieze interactiemechanisme is niet bekend. Op basis van de beschikbare klinische gegevens wordt het effect op LDL-cholesterolreductie niet beschouwd als significant verschillend van simvastatine-monotherapie als het LDL-cholesterol wordt gecontroleerd aan het begin van de behandeling.

De herhaalde toediening van 40 of 80 mg simvastatine, de hoogste geregistreerde dosis, had geen invloed op de gehalten van fenofibrinezuur in evenwichtstoestand in het plasma.

Voorschrijfaanbevelingen met betrekking tot interactie van stoffen zijn samengevat in de onderstaande tabel (zie ook de rubrieken 4.2 en 4.3).

Stoffen met farmacologische interactie	Voorschrijfaanbevelingen
Krachtige CYP3A4-remmers: Itraconazol Ketoconazol Fluconazol Posaconazol Erytromycine Clarithromycine Telitromycine HIV-proteaseremmers (zoals nelfinavir) Nefazodon Cobicistat	Gecontra-indiceerd bij Cholib.
Danazol Ciclosporine	Gecontra-indiceerd bij Cholib.
Gemfibrozil, andere statines en fibraten	Gecontra-indiceerd bij Cholib.
Amiodaron Verapamil Diltiazem Amlodipine	Gecontra-indiceerd bij Cholib 145 mg/40 mg.
Elbasvir Grazoprevir	Gecontra-indiceerd bij Cholib 145 mg/40 mg
Glecaprevir Pibrentasvir	Gecontra-indiceerd bij Cholib
Niacine (nicotinezuur) ≥ 1 g/dag	Vermijden met Cholib, tenzij het klinisch voordeel groter is dan het risico. Controleer patiënten op klachten en symptomen van pijnlijke,

Stoffen met farmacologische interactie	Voorschrijfaanbevelingen
	gevoelige of zwakke spieren.
Fusidinezuur	Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd. Overweeg behandeling met Cholib tijdelijk te staken.
Grapefruitsap	Vermijden met het innemen van Cholib.
Vitamine K-antagonisten	Dosis van deze orale antistollingsmiddelen moet worden aangepast op basis van INR-controles.
Glitazonen	Controleer HDL-C en staak behandeling (glitazon of Cholib) als HDL-cholesterol te laag is.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Cholib

Net als simvastatine (zie hierna), is ook Cholib gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Fenofibraat

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van fenofibraat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is bij toediening van voor de moeder toxische doses een embryotoxisch effect waargenomen (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Fenofibraat dient om die reden alleen tijdens zwangerschap te worden gebruikt nadat de voordelen en risico's zorgvuldig zijn afgewogen.

Simvastatine

Simvastatine is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap. De veiligheid bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. Maternale behandeling met simvastatine kan de foetale spiegels van mevalonaat, een precursor van cholesterolbiosynthese, verlagen. Simvastatine mag daarom niet worden gebruikt door vrouwen die zwanger zijn, zwanger proberen te worden of vermoeden dat zij zwanger zijn. Behandeling met simvastatine moet worden gestaakt voor de duur van de zwangerschap of totdat is vastgesteld dat de vrouw niet zwanger is.

Borstvoeding

Het is niet bekend of fenofibraat, simvastatine en/of metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Cholib is daarom gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Bij dieren zijn reversibele effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens over vruchtbaarheid bij gebruik van Cholib.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Fenofibraat heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Duizeligheid is zelden gemeld tijdens postmarketingervaring met simvastatine. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines, moet rekening worden gehouden met deze bijwerking van Cholib.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens behandeling met Cholib zijn verhoogd creatininegehalte in bloed, infectie van de bovenste luchtwegen, verhoogde bloedplaatjestelling, gastro-enteritis en verhoogde alanineaminotransferase.

Tabel met bijwerkingen

In vier dubbelblinde klinische onderzoeken van 24 weken, hebben 1.237 patiënten een behandeling ondergaan met gelijktijdige toediening van fenofibraat en simvastatine. Een gecombineerde analyse van deze vier onderzoeken laat een uitvalpercentage wegens bijwerkingen zien van 5,0% (51 personen op 1.012) na 12 weken behandeling met fenofibraat en simvastatine 145 mg/20 mg per dag, en 1,8% (4 personen van 225) na 12 weken behandeling met fenofibraat en simvastatine 145 mg/40 mg per dag.

Bijwerkingen die tijdens behandeling zijn gemeld door patiënten die zijn behandeld met gelijktijdig toegediende fenofibraat en simvastatine, zijn hierna gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie.

De bijwerkingen van Cholib zijn in lijn met wat bekend is over de twee werkzame stoffen: fenofibraat en simvastatine

De bijwerkingen zijn gerangschikt op basis van de volgende frequentiegroepen: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen waargenomen bij gelijktijdige toediening van fenofibraat en simvastatine (Cholib)

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste luchtweginfectie, gastro-enteritis	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Bloedplaatjestelling verhoogd	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Alanineaminotransferase verhoogd	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Dermatitis en eczeem	Soms
Onderzoeken	Bloedcreatinine verhoogd (zie de rubrieken 4.3 en 4.4)	Zeer vaak

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloedcreatinine verhoogd: bij 10% van de patiënten die gelijktijdig fenofibraat en simvastatine kregen toegediend, steeg het creatinine meer dan 30 $\mu\text{mol/l}$ boven de uitgangswaarde tegen 4,4% van de patiënten die statine als monotherapie kregen. 0,3% van de patiënten met gelijktijdige toediening vertoonde een klinisch relevante stijging van de creatininewaarden tot $> 200 \mu\text{mol/l}$.

Extra informatie over de afzonderlijke actieve bestanddelen van de vaste-dosiscombinatie

Bijkomende bijwerkingen die in verband worden gebracht met het gebruik van geneesmiddelen die simvastatine of fenofibraat bevatten en die zijn waargenomen in klinische onderzoeken en in postmarketingervaring, en die bij Cholib kunnen optreden, worden hierna vermeld.

De frequentiecategorieën zijn gebaseerd op informatie uit de Samenvatting van de Productkenmerken van simvastatine en fenofibraat, beschikbaar in de EU.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen (fenofibraat)	Bijwerkingen (simvastatine)	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Hemoglobine verlaagd		Zelden
	Witte bloedceltelling verlaagd		
Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoeligheid	Anemie	Zelden
		Anafylaxie	Zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Diabetes mellitus****	Niet bekend
Psychische stoornissen		Insomnia	Zeer zelden

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen (fenofibraat)	Bijwerkingen (simvastatine)	Frequentie
		Slaapstoornis, inclusief nachtmerries, depressie	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn		Soms
		Paresthesie, duizeligheid, perifere neuropathie	Zelden
		Geheugen verstoord/geheugenverlies	Zelden
		Myasthenia gravis	Niet bekend
Oogaandoeningen		Wazig zien, slecht zien	Zelden
		Oculaire myasthenie	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Trombo-embolie (longembolie, diepe veneuze trombose)*		Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Interstitiële longziekte	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Maagdarmsstelselklachten en -symptomen (abdominale pijn, misselijkheid, braken, diarree, flatulentie)		Vaak
	Pancreatitis*		Soms
		Constipatie, dyspepsie	Zelden
Lever- en galaandoeningen	Transaminasen verhoogd		Vaak
	Cholelithiase		Soms
	Complicaties van cholelithiase (zoals cholecystitis, cholangitis, galkoliek, enz.)		Niet bekend
		Gamma-glutamyltransferase verhoogd	Zelden
		Hepatitis/geelzucht Leverfalen	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Ernstige huidreacties (bijv. erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, enz.)		Niet bekend
	Huidovergevoeligheid (zoals rash, pruritus, urticaria)		Soms
	Alopecia		Zelden
	Fotosensitiviteitsreacties		Zelden
		Hypersensitiviteitssyndroom ***	Zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spieraandoeningen (zoals myalgie, myositis, spasmen en zwakte van spieren)		Soms
	Rabdomyolyse met		Zelden

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen (fenofibraat)	Bijwerkingen (simvastatine)	Frequentie
	of zonder nierfalen (zie rubriek 4.4)		
		Myopathie** Immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4) Tendinopathie	Zelden Niet bekend
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Seksuele disfunctie		Soms
		Erectiele disfunctie	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie	Zelden
Onderzoeken	Bloedhomocysteïnespiegel verhoogd (zie rubriek 4.4)*****		Zeer vaak
	Verhoogd ureumgehalte in bloed		Zelden
		Alkalische fosfatase in bloed verhoogd	Zelden
		Creatinefosfokinase in bloed verhoogd	Zelden
		Geglycosyleerde hemoglobine verhoogd	Niet bekend
		Bloedglucose verhoogd	Niet bekend

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Pancreatitis

* In de FIELD-studie, een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd onder 9795 patiënten met type 2 diabetes mellitus, werd een statistisch significante stijging van het aantal gevallen van pancreatitis waargenomen bij patiënten die fenofibraat kregen ten opzichte van patiënten die een placebo kregen (0,8% versus 0,5%; p=0,031).

Trombo-embolie

In de FIELD-studie werd een statistisch significante stijging waargenomen van de incidentie van longembolie (0,7% [32/4900 patiënten] in de placebogroep versus 1,1% [53/4895 patiënten] in de fenofibraatgroep; p=0,022) en een statistisch niet-significante verhoging van diepe veneuze trombose (placebo 1,0% [48/4900 patiënten] versus fenofibraat 1,4% [67/4895 patiënten]; p=0,074).

Myopathie

**In een klinisch onderzoek kwam myopathie vaak voor bij patiënten behandeld met simvastatine 80 mg/dag, vergeleken met patiënten behandeld met 20 mg/dag (respectievelijk 1,0% en 0,02%).

Hypersensitiviteitssyndroom

*** In zeldzame gevallen is een duidelijk hypersensitiviteitssyndroom gemeld, waaronder enkele van de volgende kenmerken: angio-oedeem, lupusachtig syndroom, polymyalgia rheumatica, dermatomyositis, vasculitis, trombocytopenie, eosinofilie, verhoogde bezinkingssnelheid erythrocyten, artritis en artralgie, urticaria, fotosensitiviteit, koorts, blozen, dyspneu en malaise.

Diabetes mellitus

**** Diabetes mellitus: patiënten met verhoogd risico (nuchtere glucose 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, hypertensie) dienen klinisch en biochemisch te worden gecontroleerd volgens de nationale richtlijnen.

Bloedhomocysteïnespiegel verhoogd

***** In de FIELD-studie was de gemiddelde stijging van de homocysteïnespiegel in het bloed bij patiënten behandeld met fenofibraat 6,5 µmol/l. De stijging was na het staken van de behandeling met fenofibraat omkeerbaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in Appendix V.

4.9 Overdosering

Cholib

Een specifiek antidotum is niet bekend. Als overdosering wordt vermoed, moeten zo nodig ondersteunende maatregelen worden getroffen en een symptomatische behandeling worden ingesteld.

Fenofibraat

Er zijn slechts anekdotische gevallen van fenofibraatoverdosering gemeld. In de meeste gevallen werden geen symptomen van overdosering gemeld. Fenofibraat kan niet worden geëlimineerd door hemodialyse.

Simvastatine

Er zijn enkele gevallen van simvastatineoverdosering gemeld; de maximum ingenomen dosis was 3,6 g. Alle patiënten herstelden zonder blijvende gevolgen. Er is geen specifieke behandeling tegen overdosering. In dergelijke gevallen dienen symptomatische en ondersteunende maatregelen te worden getroffen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Lipidenmodificerende stoffen, HMG-CoA-reductase-inhibitoren in combinatie met andere lipidenmodificerende stoffen, ATC-code: C10BA04.

Werkingsmechanisme

Fenofibraat

Fenofibraat is een fibrinezuurderivaat waarvan het bij de mens gerapporteerde lipidemodificerende effect wordt gemedieerd via activering van PPAR α (peroxisoomproliferatorgeactiveerd receptortype alfa).

Via activering van PPAR α activeert fenofibraat de productie van lipoproteïnelyase en verlaagt fenofibraat de productie van apoproteïne CIII. Activering van PPAR α veroorzaakt ook een toename van de synthese van de apoproteïnen AI en AII.

Simvastatine

Simvastatine is een onwerkzaam lacton dat in de lever wordt gehydrolyseerd tot de overeenkomstige actieve bèta-hydroxyzuurvorm, een krachtige remmer van HMG-CoA-reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coënzym-A-reductase). Dit enzym katalyseert de omzetting van HMG-CoA in mevalonaat, een vroege en snelheidsbeperkende stap in de biosynthese van cholesterol.

Cholib:

Cholib bevat fenofibraat en simvastatine, die een verschillend werkingsmechanisme hebben, zoals hierboven beschreven.

Farmacodynamische effecten

Fenofibraat

Studies van het effect van fenofibraat op lipoproteïne fracties tonen dalingen van de spiegels van LDL- en VLDL-cholesterol (VLDL-C). De HDL-C-spiegels zijn vaak verhoogd. LDL- en VLDL-triglyceriden zijn verlaagd. Het totaaleffect is een daling in de verhouding van lipoproteïnen met lage en zeer lage dichtheid tot lipoproteïnen met hoge dichtheid.

Fenofibraat heeft ook een uricosurisch effect dat leidt tot een verlaging van de urinezuurspiegels van ongeveer 25%.

Simvastatine

Van simvastatine is aangetoond dat het zowel verhoogde als normale concentraties LDL-C-concentraties verlaagt. LDL wordt gevormd uit VLDL (very low density lipoproteïne) en overwegend afgebroken door de LDL-receptor met hoge affiniteit. Bij het mechanisme van het LDL-verlagende effect van simvastatine kan zowel verlaging van de concentratie VLDL-cholesterol (VLDL-C) als inductie van de LDL-receptor betrokken zijn, met als gevolg een verminderde productie en een verhoogde afbraak van LDL-cholesterol. Apolipoproteïne B daalt ook aanzienlijk tijdens de behandeling met simvastatine. Daarnaast geeft simvastatine een matige verhoging van het HDL-cholesterol en een verlaging van plasma-TG. Als gevolg van deze veranderingen dalen de verhoudingen tussen TC en HDL-C, en LDL-C en HDL-C.

Cholib

De respectieve effecten van simvastatine en fenofibraat zijn complementair.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Cholib

In het klinische programma zijn vier klinische kernonderzoeken uitgevoerd. In totaal 7.583 personen met gemengde dyslipidemie begonnen aan een statine-inlooperperiode van 6 weken. Hiervan werden 2.474 personen gerandomiseerd voor een behandeling van 24 weken, 1.237 personen kregen gelijktijdig fenofibraat en simvastatine toegediend, 1.230 personen kregen alleen statine als monotherapie. Toediening vond in alle gevallen 's avonds plaats.

Gebruikt type en dosis statine:

Onderzoek	Statine-inlooperperiode 6 weken	Week 0 tot week 12		Week 12 tot week 24	
		Statine-monotherapie	Gelijktijdige toediening fenofibraat/simvastatine	Statine-monotherapie	Gelijktijdige toediening fenofibraat/simvastatine
0501	Simvastatine 20 mg	Simvastatine 40 mg	Simvastatine 20 mg	Simvastatine 40 mg	Simvastatine 40 mg
0502	Simvastatine 40 mg	Simvastatine 40 mg	Simvastatine 40 mg	Simvastatine 40 mg	Simvastatine 40 mg
0503	Atorvastatine 10 mg	Atorvastatine 10 mg	Simvastatine 20 mg	Atorvastatine 20 mg	Simvastatine 40 mg
0504	Pravastatine	Pravastatine	Simvastatine	Pravastatine	Simvastatine

	40 mg	40 mg	20 mg	40 mg	40 mg
--	-------	-------	-------	-------	-------

Cholib 145/40

Onderzoek 0502 evalueerde een constante dosis van een combinatie van fenofibraat/simvastatine en een statinecomparator gedurende het hele dubbelblinde onderzoek van 24 weken. Het primaire werkzaamheidscriterium was superioriteit van de combinatie van 145 mg fenofibraat en 40 mg simvastatine versus 40 mg simvastatine voor de TG- en LDL-C-afname en HDL-C-toename na 12 weken.

Na 12 en 24 weken bleek de combinatie van 145 mg fenofibraat en 40 mg simvastatine (F145/S40) superieur te zijn aan 40 mg simvastatine (S40) voor de TG-afname en HDL-C-toename.

De combinatie F145/S40 bleek alleen na 24 weken voor de LDL-C-afname superieur te zijn aan S40, vanaf een niet-significante extra LDL-C-afname van 1,2% na 12 weken tot een statistisch significante afname van 7,2% na 24 weken.

Percentuele wijziging van TG, LDL-C en HDL-C vanaf de uitgangssituatie tot 12 en 24 weken				
Volledige analyse van steekproef				
Lipidenparameter (mmol/l)	Feno 145+Simva 40 (N=221)	Simva 40 (N=219)	Vergelijking behandeling*	P-waarde
Na 12 weken	% gemiddelde wijziging (SD)			
TG	-27,18 (36,18)	-0,74 (39,54)	-28,19 (-32,91; -23,13)	<0,001
LDL-C	-6,34 (23,53)	-5,21 (22,01)	-1,24 (-5,22; 2,7)	0,539
HDL-C	5,77 (15,97)	-0,75 (12,98)	6,46 (3,83; 9,09)	<0,001
Na 24 weken	% gemiddelde wijziging (SD)			
TG	-22,66 (43,87)	1,81 (36,64)	-27,56 (-32,90; -21,80)	<0,001
LDL-C	-3,98 (24,16)	3,07 (30,01)	-7,21 (-12,20; -2,21)	0,005
HDL-C	5,08 (16,10)	0,62 (13,21)	4,65 (1,88; 7,42)	0,001

*Vergelijking behandeling bestaat uit het verschil tussen het kleinste-kwadratengemiddelde voor Feno 145 + Simva 40 en Simva 40, en de overeenkomende 95% BI.

De resultaten voor de onderzochte biologische parameters na 24 weken worden weergegeven in de volgende tabel. F145/S40 bleek statistisch significant superieur te zijn voor alle parameters, behalve voor de stijging van ApoA1.

ANCOVA (covariantie-analyse) van het percentage wijziging in TC, niet-HDL-C, ApoAI, ApoB, ApoB/ApoAI en fibrinogeen vanaf de uitgangswaarde tot en met 24 weken – volledige steekproefanalyse					
Parameter	Behandelingsgroep	N	Gemiddelden (SD)	Vergelijking behandeling*	P-waarde
TC (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-4,95 (18,59) 1,69 (20,45)	-6,76 (-10,31; -3,20)	<0,001
Niet-HDL-C (mmol/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	213 203	-7,62 (23,94) 2,52 (26,42)	-10,33 (-14,94; -5,72)	<0,001
Apo AI (g/l)	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	5,79 (15,96) 4,02 (13,37)	2,34 (-0,32; 4,99)	0,084
Apo B (g/l)	Feno 145 +	204	-2,95 (21,88)		

	Simva 40 Simva 40	194	6,04 (26,29)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
Apo B/Apo AI	Feno 145 + Simva 40	204	-4,93 (41,66)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
	Simva 40	194	3,08 (26,85)		
Fibrinogeen* (g/l)	Feno 145 + Simva 40	202	-29 (0,04)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001
	Simva 40	192	0,01 (0,05)		

*Vergelijking behandeling bestaat uit het verschil tussen het kleinste-kwadratengemiddelde voor Feno 145 + Simva 40 en Simva 40, en de overeenkomende 95% BI. SD (standaarddeviatie)

Cholib 145/20

Onderzoek 0501 evalueerde 2 verschillende doses van een combinatie van fenofibraat/simvastatine in vergelijking met 40 mg simvastatine gedurende een dubbelblind onderzoek van 24 weken. Het primaire werkzaamheidscriterium was superioriteit van de combinatie van 145 mg fenofibraat en 20 mg simvastatine versus 40 mg simvastatine voor de TG-afname en toename van HDL-C en niet-inferioriteit voor afname van LDL-C na 12 weken.

Gemiddeld percentage wijziging vanaf de uitgangswaarde tot 12 weken volledige steekproefanalyse				
Parameter	Feno 145+Simva 20 (N=493) Gemiddelde (SD)	Simva 40 (N=505) Gemiddelde (SD)	Vergelijking behandeling*	P-waarde
TG (mmol/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
LDL-C (mmol/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	n.v.t.
HDL-C (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
TC (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Niet-HDL-C (mmol/l)	-9,79 (21,32)	-9,79 (20,14)	-0,11 (-2,61; 2,39)	0,931
Apo AI (g/l)	3,97 (13,15)	0,94 (13,03)	2,98 (1,42; 4,55)	<0,001
Apo B (g/l)	-6,52 (21,12)	-7,97 (17,98)	1,22 (-1,19; 3,63)	0,320
Apo B/Apo AI	-8,49 (24,42)	-7,94 (18,96)	-0,73 (-3,44; 1,97)	0,595
Fibrinogeen (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

*Vergelijking behandeling bestaat uit het verschil tussen het kleinste-kwadratengemiddelde voor Feno 145 + Simva 20 en Simva 40, en de overeenkomende 95% BI.

Na de eerste 12 behandelingsweken bleek de combinatie van 145 mg fenofibraat en 20 mg simvastatine superieur te zijn aan 40 mg simvastatine voor de TG-afname en HDL-C-toename, maar voldeed niet aan de criteria van niet-inferioriteit voor LDL-C. De combinatie van 145 mg fenofibraat en 20 mg simvastatine bewees statistisch significant superieur te zijn bij Apo AI-toename en fibrinogeen-afname vergeleken met 40 mg simvastatine.

Ondersteunende studie

Het ACCORD-lipidenonderzoek (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) was een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek met 5518 patiënten met type 2 diabetes mellitus die werden behandeld met fenofibraat naast simvastatine. Behandeling met fenofibraat en simvastatine heeft geen significante verschillen opgeleverd vergeleken met simvastatine-monotherapie voor de samengestelde primaire uitkomst van niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte en cardiovasculaire sterfte (hazard ratio [HR] 0,92; 95% BI 0,79-1,08, p = 0,32; absolute risicoreductie: 0,74%). In de vooraf bepaalde subgroep van patiënten met dyslipidemie, gedefinieerd als degenen in de laagste tertiel van HDL-C (≤ 34 mg/dl of 0,88 mmol/l) en hoogste tertiel van TG (≥ 204 mg/dl of 2,3 mmol/l) bij aanvang, toonde behandeling met fenofibraat en simvastatine een relatieve reductie aan van 31% in vergelijking met simvastatine-monotherapie voor de samengestelde primaire uitkomst (hazard ratio [HR] 0,69, 95% BI 0,49-0,97, p = 0,03; absolute risicoreductie: 4,95%). In een andere vooraf gespecificeerde subgroepanalyse werd een statistisch significante interactie bij geslachtsgebonden behandeling ontdekt (p = 0,01) die duidde op een

mogelijk behandelvoordeel van combinatietherapie bij mannen ($p = 0,037$), maar een mogelijk hoger risico voor de primaire uitkomst bij vrouwen die werden behandeld met combinatietherapie vergeleken met simvastatine-monotherapie ($p = 0,069$). Dit was in de hiervoor vermelde subgroep van patiënten met dyslipidemie niet waargenomen, maar er was ook geen duidelijk bewijs van een voordeel voor dyslipidemische vrouwen die werden behandeld met fenofibraat en simvastatine, en een mogelijk schadelijk effect in deze subgroep kon niet worden uitgesloten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Cholib in alle subgroepen van pediatrische patiënten met gecombineerde dyslipidemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De geometrische gemiddelde ratio's en 90% BI's voor de vergelijking van AUC, AUC(0-t) en C_{\max} voor fenofibrinezuur, simvastatine en simvastatinezuur van de vaste combinatiedosis in de Cholib 145 mg/40 mg-tablet was bio-equivalent aan gelijktijdige toediening van afzonderlijke tabletten met 145 mg fenofibraat en 40 mg simvastatine zoals in het klinische programma waren alle binnen het 80-125% bioequivalentie-interval.

Absorptie:

Maximale plasmaconcentraties (C_{\max}) van fenofibraat treden binnen 2 tot 4 uur na orale toediening op. Plasmaconcentraties zijn stabiel tijdens doorlopende behandeling bij elk individu.

Fenofibraat is niet in water oplosbaar en moet met voedsel worden ingenomen om de absorptie te vergemakkelijken. Het gebruik van gemicroniseerd fenofibraat en NanoCrystal®-technologie voor het preparaat van de fenofibraat 145 mg-tablet verbetert de absorptie.

In tegenstelling tot oudere preparaten met fenofibraat, zijn de maximale plasmaconcentratie en de totale blootstelling van dit preparaat onafhankelijk van de inname van voedsel.

Een onderzoek naar het effect van voeding bij toediening van dit preparaat van fenofibraat 145 mg tabletten aan gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen in nuchtere toestand en met een vetrijke maaltijd wees uit dat blootstelling (AUC en C_{\max}) aan fenofibrinezuur niet wordt beïnvloed door voedsel.

Daarom hoeft bij het innemen van fenofibraat in Cholib geen rekening te worden gehouden met maaltijden.

Kinetisch onderzoek na toediening van een enkelvoudige dosis en continue behandeling heeft aangetoond dat het geneesmiddel zich niet ophoopt.

Simvastatine is een onwerkzaam lacton dat in vivo gemakkelijk gehydrolyseerd wordt tot het overeenkomstige bèta-hydroxyzuur, een krachtige remmer van HMG-CoA-reductase. De hydrolyse vindt voornamelijk in de lever plaats; hydrolyse in menselijk plasma verloopt zeer traag.

Simvastatine wordt goed geabsorbeerd en ondergaat een uitgebreide first-passeextractie in de lever. De extractie in de lever is afhankelijk van de hepatische bloedstroom. De lever is de plek waar de actieve vorm voornamelijk werkzaam is. De beschikbaarheid van het bèta-hydroxyzuur in de systemische circulatie na een orale dosis simvastatine bleek minder dan 5% van de dosis te zijn. De maximale plasmaconcentratie van actieve remmers wordt na ongeveer 1 tot 2 uur na toediening van simvastatine bereikt. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen effect op de absorptie.

Bij farmacokinetisch onderzoek met eenmalige en meervoudige doses simvastatine bleek dat er na meervoudige toediening geen accumulatie van het geneesmiddel optrad.

Distributie

Fenofibrinezuur wordt sterk gebonden aan plasma-albumine (meer dan 99%).

De proteïnebinding van simvastatine en de actieve metaboliet is > 95%.

Biotransformatie en eliminatie

Na orale toediening wordt fenofibraat snel gehydrolyseerd door esterasen tot de actieve metaboliet fenofibrinezuur. In het plasma kan geen onveranderd fenofibraat worden gedetecteerd. Fenofibraat is geen substraat voor CYP3A4. Er is geen hepatisch microsomaal metabolisme bij betrokken.

Het geneesmiddel wordt voornamelijk uitgescheiden in de urine. Vrijwel alle geneesmiddel wordt binnen 6 dagen uitgescheiden. Fenofibraat wordt voornamelijk uitgescheiden in de vorm van fenofibrinezuur en het bijbehorende glucuronideconjugaat. Bij oudere patiënten is de schijnbare totale plasmaklaring van fenofibrinezuur niet gewijzigd.

Kinetisch onderzoek na toediening van een enkelvoudige dosis en continue behandeling heeft aangetoond dat het geneesmiddel niet accumuleert. Fenofibrinezuur wordt niet geëlimineerd door hemodialyse.

Gemiddelde plasmahalfwaardetijd: de eliminatiehalfwaardetijd van fenofibrinezuur bedraagt ongeveer 20 uur.

Simvastatine is een substraat van CYP3A4 en van de effluxtransporter BCRP. Simvastatine wordt actief in de hepatocyten opgenomen door het transporteiwit OATP1B1. De belangrijkste metabolieten van simvastatine in menselijk plasma zijn het bèta-hydroxyzuur en daarnaast vier actieve metabolieten. Na een orale dosis radioactief simvastatine bij de mens werd 13% van de radioactiviteit in de urine uitgescheiden en 60% in de feces binnen 96 uur. De in de feces teruggevonden hoeveelheid vertegenwoordigt geabsorbeerde geneesmiddelequivalenten die in de gal zijn uitgescheiden, evenals niet-geabsorbeerd geneesmiddel. Na een intraveneuze injectie van de bèta-hydroxyzuurmetaboliet, bedroeg de halfwaardetijd ongeveer 1,9 uur. Gemiddeld slechts 0,3% van de intraveneuze dosis wordt in de vorm van remmers uitgescheiden met de urine.

In twee kleine onderzoeken (n=12) en vervolgens in een groter onderzoek (n=85) bij gezonde personen, is de invloed van herhaalde toediening van fenofibraat op de farmacokinetiek van één of meerdere doses simvastatine onderzocht.

In één onderzoek was de AUC van het simvastatinezuur (SVA), een belangrijke actieve metaboliet van simvastatine, gereduceerd met 42% (90% BI 24%-56%) als één dosis van 40 mg simvastatine werd gecombineerd met herhaalde toediening van 160 mg fenofibraat. In het andere onderzoek [Bergman ea, 2004] leidde herhaalde gelijktijdige toediening van 80 mg simvastatine en 160 mg fenofibraat tot een reductie van 36% (90% CI 30%-42%) in de AUC aan SVA. In het grotere onderzoek werd een reductie van 21% (90% BI 14%-27%) in de AUC van SVA waargenomen na herhaalde gelijktijdige toediening van 40 mg simvastatine en 145 mg fenofibraat 's avonds. Dit week niet significant af van de reductie van 29% (90% BI 22%-35%) in de AUC van SVA, waargenomen bij gelijktijdige toediening met een tussenperiode van 12 uur: 40 mg simvastatine 's avonds en 145 mg fenofibraat 's morgens.

Het is niet onderzocht of fenofibraat invloed had op andere actieve metabolieten van simvastatine.

Het precieze werkingsmechanisme is niet bekend. In de beschikbare klinische gegevens wordt het effect op LDL-cholesterolreductie niet beschouwd als significant verschillend van simvastatine-monotherapie als het LDL-cholesterol aan het begin van de behandeling onder controle is.

De herhaalde toediening van 40 of 80 mg simvastatine, de hoogste geregistreerde dosis, had geen invloed op de gehalten van fenofibrinezuur in evenwichtstoestand in het plasma.

Speciale populaties

Bij dragers van het c.521T>C-allel op het SLCO1B1-gen is de OATP1B1-activiteit lager. De gemiddelde blootstelling (AUC) van de belangrijkste actieve metaboliet, simvastatinezuur, is 120% bij

heterozygote dragers (CT) van het C-allel en 221% bij homozygote dragers (CC), vergeleken met patiënten die het meest gangbare genotype (TT) hebben. In de Europese populatie komt het C-allel voor met een frequentie van 18%. Bij patiënten met SLCO1B1-polymorfisme bestaat een risico op verhoogde blootstelling aan simvastatine, wat kan leiden tot een verhoogd risico op rabdomyolyse (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen preklinische onderzoeken uitgevoerd met de vaste-dosiscombinatie Cholib.

Fenofibraat

Onderzoeken naar acute toxiciteit hebben geen relevante informatie over specifieke toxiciteit van fenofibraat opgeleverd.

In een oraal, niet-klinisch onderzoek van drie maanden bij ratten met fenofibrinezuur, de actieve metaboliet van fenofibraat, zijn toxiciteit voor de skeletspieren (met name spieren rijk aan type I – langzaam oxiderende – spiervezels) en cardiale degeneratie, bloedarmoede en verminderd lichaamsgewicht waargenomen bij blootstellingsniveaus van ≥ 50 maal de blootstelling bij de mens voor de skelettoxiciteit en >15 maal voor de cardiomyotoxiciteit.

Bij honden die gedurende 3 maanden zijn behandeld bij blootstellingen van ongeveer 7 maal de klinische AUC, kwamen reversibele zweren en erosies in het maagdarmkanaal voor.

Onderzoeken naar mutageniteit van fenofibraat waren negatief.

In onderzoeken naar carcinogeniciteit zijn bij ratten en muizen levertumoren aangetroffen die toe te schrijven zijn aan peroxisoom-proliferatie. Deze veranderingen zijn specifiek voor knaagdieren en zijn bij vergelijkbare dosisniveaus niet waargenomen bij andere diersoorten. Dit is niet van belang voor therapeutisch gebruik bij de mens.

Onderzoeken bij muizen, ratten en konijnen brachten geen teratogene effecten aan het licht. Embryotoxische effecten zijn waargenomen bij doses in het bereik van maternale toxiciteit. Bij hoge doses zijn verlenging van de drachtperiode en moeilijkheden bij de bevalling waargenomen.

Er zijn geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen in niet-klinische onderzoeken naar reproductietoxiciteit van fenofibraat. Reversibele hypospermie en testikelvacuolisatie en immaturiteit van de ovaria zijn echter wel waargenomen in een toxiciteitsonderzoek met herhaalde doses fenofibrinezuur bij jonge honden.

Simvastatine

Op basis van conventioneel dieronderzoek naar farmacodynamiek, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniteit zijn er geen andere risico's voor de patiënt dan die welke op grond van het farmacologische mechanisme kunnen worden verwacht. Bij maximaal verdragen doses bij zowel de rat als het konijn veroorzaakte simvastatine geen foetale misvormingen en had het geen effect op de vruchtbaarheid, de voortplantingsfunctie of neonatale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Butylhydroxyanisol (E320)
Lactosemonohydraat
Natriumlaurylsulfaat
Zetmeel, gepregelatiniseerd (maïs)

Docusaatnatrium
Sucrose
Citroenzuurmonohydraat (E330)
Hypromellose (E464)
Crospovidon (E1202)
Magnesiumstearaat (E572)
Gesiliconiseerde microkristallijne cellulose (bestaande uit cellulose, microkristallijn en silicium, colloïdaal watervrij)
Ascorbinezuur (E300)

Filmomhulling:

Poly(vinylalcohol), gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203)
Titaniumdioxide (E171)
Talk (E553b)
Lecithine (verkregen uit sojabonen (E322))
Xanthaangom (E415)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (alu/alu).
Verpakkingsgrootten: 10, 30 en 90 filmomhulde tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/866/003-004

EU/1/13/866/006

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 augustus 2013

Datum van laatste verlenging: 16 mei 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen zes maanden na de toekenning van de vergunning in. Vervolgens dient de vergunninghouder voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Cholib 145 mg/20 mg filmomhulde tabletten
fenofibraat/simvastatine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 145 mg fenofibraat en 20 mg simvastatine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat: lactose, sucrose, lecithine (verkregen uit sojabonen (E322)), zonnegeel FCF (E110).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/866/001 10 filmomhulde tabletten
EU/1/13/866/002 30 filmomhulde tabletten
EU/1/13/866/005 90 filmomhulde tabletten

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Cholib 145 mg/20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

<PC: {nummer} [productcode]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nationaal vergoedings- of nationaal identificatienummer]>

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cholib 145 mg/20 mg tabletten
fenofibraat/simvastatine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Cholib 145 mg/40 mg filmomhulde tabletten
fenofibraat/simvastatine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 145 mg fenofibraat en 40 mg simvastatine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat: lactose, sucrose, lecithine (verkregen uit sojabonen (E322)).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/866/003 10 filmomhulde tabletten
EU/1/13/866/004 30 filmomhulde tabletten
EU/1/13/866/006 90 filmomhulde tabletten

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Cholib 145 mg/40 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

<PC: {nummer} [productcode]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nationaal vergoedings- of nationaal identificatienummer]>

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cholib 145 mg/40 mg tabletten
fenofibraat/simvastatine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatrix

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Cholib 145 mg/20 mg filmomhulde tabletten

fenofibraat/simvastatine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Zie rubriek 4.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Cholib en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Cholib en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Cholib bevat twee verschillend werkzame stoffen: fenofibraat (behoort tot de groep ‘fibraten’) en simvastatine (behoort tot de groep ‘statines’). Beide stoffen worden gebruikt voor verlaging in het bloed van het gehalte aan totaal cholesterol, het LDL-cholesterol ('slecht' cholesterol) en vetstoffen die triglyceriden worden genoemd. Bovendien verhogen ze het niveau van het HDL ('goed' cholesterol).

Wat moet ik weten over cholesterol en triglyceriden?

Cholesterol is een van de vetten die in uw bloed voorkomen. Uw totale cholesterol bestaat voornamelijk uit LDL- en HDL-cholesterol.

LDL-cholesterol wordt vaak ‘slecht’ cholesterol genoemd, omdat het zich op de wanden van uw slagaderen kan afzetten en plaque kan vormen. Na verloop van tijd kunnen uw slagaderen door deze plaquevorming verstopt raken.

HDL-cholesterol wordt vaak ‘goed’ cholesterol genoemd, omdat het helpt voorkomen dat het ‘slechte’ cholesterol zich in de slagaderen afzet en omdat het bescherming biedt tegen hartziekten.

Triglyceriden zijn een ander soort vet dat in het bloed voorkomt. Ze kunnen het risico op hartproblemen vergroten.

De meeste mensen merken in het begin niets van cholesterol- of triglyceridenproblemen. Uw arts kan uw vetten meten met een eenvoudige bloedtest. Maak regelmatig een afspraak met uw arts om uw vettengehalte te laten controleren.

Cholib wordt gebruikt bij volwassenen met een hoog risico op problemen zoals hartaanval en beroerte die een hoge bloedspiegel hebben van 2 typen vetten (triglyceriden en LDL-cholesterol). Het wordt gegeven voor het verlagen van de hoeveelheid triglyceriden en verhogen van het goede cholesterol (HDL) bij patiënten bij wie het slechte cholesterol (LDL-cholesterol) reeds met alleen 20 mg simvastatine onder controle is.

U moet tijdens de behandeling met Cholib doorgaan met een vetarm dieet en andere maatregelen (zoals lichaamsbeweging, gewichtsverlies).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor pinda, arachideolie, sojalecithine of verwante stoffen.
- U heeft tijdens het gebruik van andere geneesmiddelen een allergische reactie of huidschade door zonlicht of UV-straling opgelopen (deze geneesmiddelen zijn onder meer andere fibraten en een ontstekingsremmend geneesmiddel genaamd 'ketoprofen').
- U heeft lever- of galblaasproblemen.
- U heeft pancreatitis (ontstoken pancreas die abdominale pijn veroorzaakt), die niet is veroorzaakt door een hoog vetgehalte in het bloed.
- U heeft matige of ernstige nierproblemen.
- U heeft spierproblemen gehad tijdens behandeling voor het verlagen van de spiegel van vetten in het bloed met een van de actieve stoffen in dit geneesmiddel of met andere statinen (zoals atorvastatine, pravastatine of rosuvastatine) of fibraten (zoals bezafibraat of gemfibrozil).
- U gebruikt al de volgende geneesmiddelen:
 - o Danazol (een kunstmatig hormoon voor de behandeling van endometriose).
 - o Ciclosporine (een geneesmiddel dat vaak wordt gebruikt door patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan).
 - o Itraconazol, ketoconazol, fluconazol of posaconazol (geneesmiddelen tegen schimmelinfecties).
 - o Hiv-proteaseremmers, zoals indinavir, nelfinavir, ritonavir en saquinavir (geneesmiddelen gebruikt voor hiv-infectie en aids).
 - o Cobicistat (geneesmiddel gebruikt voor hiv-infectie)
 - o Glecaprevir of pibrentasvir (gebruikt om een hepatitis C-virusinfectie te behandelen).
 - o Erytromycine, claritromycine of telitromycine (geneesmiddelen tegen bacteriële infecties).
 - o Nefazodon (een geneesmiddel tegen depressie).
- U wordt al behandeld en zet deze behandeling voort met:
 - o Een fibraat (zoals gemfibrozil).
 - o Een statine (geneesmiddelen die het vetgehalte in het bloed verlagen, zoals simvastatine, atorvastatine).
- U bent jonger dan 18 jaar.
- U bent zwanger of geeft borstvoeding.

Als een van de bovengenoemde omstandigheden op u van toepassing is, mag u Cholib niet gebruiken. Twijfelt u hierover? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- als u een te traag werkende schildklier heeft (hypothyroïdie)
- als u binnenkort een operatie moet ondergaan. Het kan nodig zijn om het gebruik van Cholib korte tijd te staken.
- als u veel alcohol (meer dan 21 eenheden (210 ml) pure alcohol per week) drinkt.
- als u last heeft van pijn op de borst en kortademigheid. Dit kan wijzen op een stolsel in de long (longembolie).

- als u een ernstige longziekte heeft.
- als u een nierziekte heeft.
- als u of een naast familielid een spierziekte heeft die vaker in de familie voorkomt.
- als u een geneesmiddel genaamd fusidinezuur (een geneesmiddel tegen bacteriële infecties) gebruikt, of in de afgelopen 7 dagen heeft gebruikt.
- als u antivirale middelen inneemt tegen hepatitis C, zoals elbasvir of grazoprevir (gebruikt om een hepatitis C-virusinfectie te behandelen).
- als u myasthenie (een ziekte waarbij algemene spierzwakte optreedt, in sommige gevallen ook in spieren die worden gebruikt bij de ademhaling) of oculaire myasthenie (een ziekte die oogspierzwakte veroorzaakt) heeft of heeft gehad, aangezien statines de aandoening soms kunnen verergeren of kunnen leiden tot het optreden van myasthenie (zie rubriek 4).

Raadpleeg uw arts of apotheker voordat u Cholib inneemt, als een van de bovengenoemde omstandigheden op u van toepassing is. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Neem ook contact op met uw arts of apotheker als u constant last heeft van spierzwakte. Er kunnen aanvullende tests en geneesmiddelen nodig zijn om dit aan te tonen en te behandelen.

Uw arts moet een bloedonderzoek doen voordat u Cholib inneemt. Dit om te controleren hoe goed uw lever werkt.

Uw arts kan ook bloedonderzoek laten doen om te controleren hoe goed uw lever werkt nadat de behandeling met Cholib is gestart.

Tijdens de behandeling met Cholib zal uw arts u nauwkeurig controleren als u diabetes heeft of risico loopt op het ontstaan van diabetes. U loopt meer risico op het ontwikkelen van diabetes als u een hoog gehalte aan suikers en vetten in uw bloed, overgewicht en een hoge bloeddruk heeft.

Uw arts kan een bloedonderzoek doen om uw spieren te controleren voor en na het begin van de behandeling.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Cholib mag niet worden gegeven aan kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Cholib nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen, waaronder kruidengeneesmiddelen.

Vertel het uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- o Danazol (een kunstmatig hormoon voor de behandeling van endometriose).
- o Ciclosporine (een geneesmiddel dat vaak wordt gebruikt door patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan).
- o Itraconazol, ketoconazol, fluconazol of posaconazol (geneesmiddelen tegen schimmelinfecties).
- o Hiv-proteaseremmers, zoals indinavir, nelfinavir, ritonavir en saquinavir (geneesmiddelen gebruikt voor hiv-infectie en aids).
- o Cobicistat (geneesmiddel gebruikt voor hiv-infectie)
- o Glecaprevir of pibrentasvir (gebruikt om een hepatitis C-virusinfectie te behandelen).
- o Erytromycine, claritromycine of telitromycine (geneesmiddelen tegen bacteriële infecties).

- o Nefazodon (een geneesmiddel tegen depressie).
- o Een fbraat (zoals fenofbraat, gemfibrozil).
- o Een statine (zoals simvastatine, atorvastatine).

Als het bovengenoemde op u van toepassing is, mag u Cholib niet gebruiken. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Vertel het met name uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt (Cholib kan in combinatie met een van deze geneesmiddelen het risico op spierproblemen verhogen):

- Hoge doses niacine (nicotinezuur) van minimaal 1 gram per dag, of een behandeling die niacine bevat (geneesmiddel voor verlaging van het vetgehalte in het bloed).
- Colchicine (geneesmiddel voor de behandeling van jicht).

Gebruik geen fusidinezuur (een geneesmiddel tegen bacteriële infecties) terwijl u Cholib gebruikt.

Vertel het uw arts of apotheker als u behalve de hierboven vermelde geneesmiddelen (een van) de volgende geneesmiddelen gebruikt, of dat kort geleden heeft gedaan of mogelijk gaat gebruiken:

- Antistollingsmiddelen, zoals warfarine, fluindione, fenprocoumon of acenocoumarol (geneesmiddelen die de vorming van bloedstolsels voorkomen).
- Pioglitazon (een speciale groep geneesmiddelen voor behandeling van diabetes).
- Rifampicine (een geneesmiddel voor de behandeling van tuberculose).
- Elbasvir of grazoprevir (gebruikt om een hepatitis C-virusinfectie te behandelen).

Als het bovengenoemde op u van toepassing is, mag u Cholib niet gebruiken. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Grapefruitsap (pompelmoessap) bevat een of meer bestanddelen die het effect van Cholib in het lichaam veranderen. Drink geen grapefruitsap wanneer u Cholib gebruikt, omdat dit uw risico op spierproblemen kan verhogen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Gebruik Cholib niet als u zwanger bent, denkt zwanger te zijn of probeert zwanger te worden. Als u zwanger wordt terwijl u Cholib gebruikt, moet u de inname meteen staken en contact opnemen met uw arts.
- Gebruik Cholib niet als u borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te geven, omdat niet bekend is of het geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Cholib heeft naar verwachting geen invloed op uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen. Houd er echter rekening mee dat sommige mensen na gebruik van Cholib duizelig worden.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Cholib

Cholib bevat suikers die lactose en sucrose heten. Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, overleg dan met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Cholib bevat sojalecithine. Gebruik Cholib niet als u allergisch bent voor pinda, soja of arachideolie.

Cholib bevat zonnegeel FCF (E110) dat allergische reacties kan veroorzaken.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts bepaalt de juiste sterkte voor u, afhankelijk van uw conditie, huidige behandeling en persoonlijke risico.

De gebruikelijke dosering is één tablet per dag.

U kunt Cholib met of zonder voedsel innemen.

Slik de tablet door met een glas water.

De tabletten mogen niet worden fijngemaakt of gekauwd.

Blijf tijdens het gebruik van Cholib een vetarm dieet of andere maatregelen (zoals lichaamsbeweging, gewichtsverlies) volgen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer Cholib heeft gebruikt dan is toegestaan of als iemand anders uw geneesmiddel heeft gebruikt, vertel dat dan uw arts of apotheker of neem contact op met het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen. Neem pas de volgende dag op de gebruikelijke tijd de volgende tablet in. Als u zich hierover zorgen maakt, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

- Onverklaarbare spierpijn, gevoeligheid of zwakte van de spieren kunnen verschijnselen zijn van spieraafbraak. Neem daarom onmiddellijk contact op met uw arts als u een van deze symptomen ervaart. In zeldzame gevallen is namelijk sprake geweest van ernstige spierproblemen, waaronder spieraafbraak die tot beschadiging van de nieren leidde, en in zeer zeldzame gevallen zelfs tot de dood. Vergeleken met alleen een fibraat of alleen een statine, is het risico van spieraafbraak hoger als u deze twee geneesmiddelen tegelijk inneemt, zoals in Cholib. Het risico is hoger bij vrouwelijke patiënten of patiënten van 65 jaar en ouder.

De volgende ernstige bijwerkingen zijn opgetreden bij sommige patiënten die fenofibraat of simvastatine hebben gebruikt (de werkzame bestanddelen in Cholib):

- Overgevoelighedsreacties (allergische reacties), waaronder: zwelling van gezicht, tong en keel, wat moeilijk ademen kan veroorzaken (angio-oedeem) (zelden).
- Een ernstige allergische reactie die moeilijk ademen of duizeligheid kan veroorzaken (anafylaxie) (zeer zelden).
- Overgevoelighedsreactie op Cholib met symptomen als pijn of ontsteking van de gewrichten, ontsteking van bloedvaten, ongebruikelijke blauwe plekken, huidrupties en -zwellingen, galbulten, overgevoeligheid van de huid voor zon, koorts, blozen, kortademigheid, gevoel van

- onwelbevinden, lupusachtig ziektebeeld (waaronder huiduitslag, gewrichtsaandoeningen en effecten op witte bloedcellen).
- Krampen of pijnlijke, gevoelige of zwakke spieren, spierscheuring - dit kan wijzen op spierontsteking of -afbraak wat kan leiden tot nierschade of zelfs overlijden.
- Buikpijn - dit kan wijzen op een ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis).
- Pijn op de borst en kortademigheid - dit kunnen verschijnselen zijn van een bloedstolsel in de long (longembolie).
- Pijn, roodheid of zwelling van de benen - dit kan wijzen op een bloedstolsel in de benen (diepe veneuze trombose).
- Geel worden van de huid en oogwit (geelzucht), of een verhoogd gehalte aan leverenzymen – dit kunnen verschijnselen zijn van een ontstoken lever (hepatitis en leverfalen).
- Toegenomen gevoeligheid van de huid voor zonlicht, zonnelampen en zonnebanken.
- Uitslag die op de huid kan plaatsvinden of zweertjes in de mond (lichenoïde geneesmiddelhuiduitslag).

Als een van deze ernstige bijwerkingen zich voordoet, moet u het gebruik van Cholib staken en dit meteen melden aan uw arts of naar de spoedeisende hulp in het dichtstbijzijnde ziekenhuis gaan voor een mogelijk noodzakelijke spoedbehandeling.

De volgende bijwerkingen zijn opgetreden bij sommige patiënten die Cholib, fenofibraat of simvastatine hebben gebruikt:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (bij meer dan 1 op 10 personen):

- Verhoogd creatininegehalte in het bloed (stof uitgescheiden door de nieren).
- Verhoogde homocysteïnespiegel in het bloed (te veel van dit aminozuur in het bloed wordt in verband gebracht met een hoger risico op kransslagaderaandoeningen, beroerten en perifere vasculaire ziekten, hoewel een causaal verband niet is aangetoond).

Vaak voorkomende bijwerkingen (bij maximaal 1 op 10 personen):

- Verhoogd aantal bloedplaatjes.
- Verhoogde onderzoekswaarden voor de leverfunctie (transaminasen).
- Spijsverteringstoornissen (maagpijn, misselijkheid, braken, diarree en flatulentie).
- Infectie van de bovenste luchtwegen.

Soms voorkomende bijwerkingen (bij maximaal 1 op 100 personen):

- Spierproblemen.
- Galstenen.
- Uitslag, jeuk, rode vlekken op de huid.
- Hoofdpijn.
- Seksuele problemen.

Zelden voorkomende bijwerkingen (bij maximaal 1 op 1.000 personen):

- Lage rode bloedceltelling (anemie).
- Doof gevoel of zwakte in armen en benen.
- Verwardheid.
- Duizeligheid.
- Uitgeput gevoel (asthenie).
- Verhoogd 'ureum' - geproduceerd door de nieren - te zien in testen.
- Verhoogd 'gammaglutamyltransferase' - geproduceerd door de lever - te zien in testen.
- Verhoogde 'alkalische fosfatase' - geproduceerd door het galsysteem - te zien in testen

- Verhoogd 'creatinefosfokinase' - geproduceerd door de spieren - te zien in testen.
- Verlaagd hemoglobine (dat zuurstof in bloed transporteert) en witte bloedcellen - te zien in testen.
- Slaapproblemen.
- Slecht geheugen of geheugenverlies.
- Haarverlies.
- Constipatie.
- Dyspepsie.
- Wazig zien; slecht zien.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (bij maximaal 1 op de 10.000 personen)

- Gynecomastia (borstvergroting bij mannen).

De volgende bijwerkingen zijn eveneens gemeld, maar de frequentie kan op basis van beschikbare informatie niet worden bepaald (frequentie is niet bekend):

- Ernstige allergische huidreactie met blaren.
- Complicaties van galstenen, zoals een koliek door stenen in de galwegen, infectie van de galwegen of galblaas.
- Diabetes mellitus.
- Erectiele disfunctie.
- Neerslachtig gevoel.
- Slaapverstoringen, waaronder nachtmerries.
- Specifieke longziekte met moeilijk ademen (interstitiële longziekte genaamd).
- Constante spierzwakte.
- Verhoogde 'geglycosyleerde hemoglobine' en bloedglucose - markers voor bloedglucosecontrole bij diabetes mellitus - te zien in testen.
- Myasthenia gravis (een ziekte die algemene spierzwakte veroorzaakt, in sommige gevallen in spieren die worden gebruikt bij de ademhaling); oculaire myasthenie (een ziekte die oogspierzwakte veroorzaakt). Neem contact op met uw arts als u last krijgt van zwakte in uw armen of benen die verergert na perioden van activiteit, dubbelzien of hangende oogleden, moeite met slikken of kortademigheid.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in Appendix V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn fenofibraat en simvastatine. Elke tablet bevat 145 mg fenofibraat en 20 mg simvastatine.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, d.w.z. is in wezen “natriumvrij”.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern:

Butylhydroxyanisol (E320), lactosemonohydraat, natriumlaurylsulfaat, gepregelatiniseerd zetmeel (maïs), docusaatsnatrium, sucrose, citroenzuurmonohydraat (E330), hypromellose (E464), crospovidon (E1202), magnesiumstearaat (E572), gesiliconiseerde microkristallijne cellulose (bestaande uit cellulose, microkristallijn en silicium, colloïdaal waterdij), ascorbinezuur (E300).

Filmomhulling:

Poly(vinylalcohol), gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203), titaniumdioxide (E171), talk (E553b), lecithine (vervregen uit sojabonen (E322)), xanthaangom (E415), rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172), zonnegeel FCF (E110).

Hoe ziet Cholib eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ovale, biconvexe, bruine, filmomhulde tablet met schuine randen en 145/20 aan een kant. De diameter dimensies zijn ongeveer 19,3 x 9,3 mm en het gewicht van de tablet is circa 734 mg.

De tabletten worden geleverd in kartonnen dozen met blisterverpakkingen die 10, 30 of 90 tabletten bevatten.

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant:

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

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

Voor alle informatie over dit geneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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
Viatri ApS
Tlf. +45 28 11 69 32

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Portugal
Viatri Healthcare, Lda.
Tel : +351 214 127 200

Deutschland
Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Latvija
Viatri SIA
Tel: + 371 67 605 580

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

Eesti
Viatri OÜ
Tel: + 372 6363052

Lietuva
Viatri UAB
Tel: +370 52 051 288

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

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

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

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

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

Magyarország
Viatri Healthcare Kft
Tel: +36 1 465 2100

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

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

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

Sverige
Viatri AB
Tel: +46 8 630 19 00

Hrvatska
Viatri Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 23 50 599

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Cholib 145 mg/40 mg filmomhulde tabletten

fenofibraat/simvastatine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Zie rubriek 4.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Cholib en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Cholib en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Cholib bevat twee verschillend werkzame stoffen: fenofibraat (behoort tot de groep ‘fibraten’) en simvastatine (behoort tot de groep ‘statines’). Beide stoffen worden gebruikt voor verlaging in het bloed van het gehalte aan totaal cholesterol, het LDL-cholesterol ('slecht' cholesterol) en vetstoffen die triglyceriden worden genoemd. Bovendien verhogen ze het niveau van het HDL ('goed' cholesterol).

Wat moet ik weten over cholesterol en triglyceriden?

Cholesterol is een van de vetten die in uw bloed voorkomen. Uw totale cholesterol bestaat voornamelijk uit LDL- en HDL-cholesterol.

LDL-cholesterol wordt vaak ‘slecht’ cholesterol genoemd, omdat het zich op de wanden van uw slagaderen kan afzetten en plaque kan vormen. Na verloop van tijd kunnen uw slagaderen door deze plaquevorming verstopt raken.

HDL-cholesterol wordt vaak ‘goed’ cholesterol genoemd, omdat het helpt voorkomen dat het ‘slechte’ cholesterol zich in de slagaderen afzet en omdat het bescherming biedt tegen hartziekten.

Triglyceriden zijn een ander soort vet dat in het bloed voorkomt. Ze kunnen het risico op hartproblemen vergroten.

De meeste mensen merken in het begin niets van cholesterol- of triglyceridenproblemen. Uw arts kan uw vetten meten met een eenvoudige bloedtest. Maak regelmatig een afspraak met uw arts om uw vettengehalte te laten controleren.

Cholib wordt gebruikt bij volwassenen met een hoog risico op problemen zoals hartaanval en beroerte die een hoge bloedspiegel hebben van 2 typen vetten (triglyceriden en LDL-cholesterol). Het wordt gegeven voor het verlagen van de hoeveelheid triglyceriden en verhogen van het goede cholesterol (HDL) bij patiënten bij wie het slechte cholesterol (LDL-cholesterol) reeds met alleen 40 mg simvastatine onder controle is.

U moet tijdens de behandeling met Cholib doorgaan met een vetarm dieet en andere maatregelen (zoals lichaamsbeweging, gewichtsverlies).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor pinda, arachideolie, sojalecithine of verwante stoffen.
- U heeft tijdens het gebruik van andere geneesmiddelen een allergische reactie of huidschade door zonlicht of UV-straling opgelopen (deze geneesmiddelen zijn onder meer andere fibraten en een ontstekingsremmend geneesmiddel genaamd 'ketoprofen').
- U heeft lever- of galblaasproblemen.
- U heeft pancreatitis (ontstoken pancreas die abdominale pijn veroorzaakt), die niet is veroorzaakt door een hoog vetgehalte in het bloed.
- U heeft matige of ernstige nierproblemen.
- U heeft spierproblemen gehad tijdens behandeling voor het verlagen van de spiegel van vetten in het bloed met een van de actieve stoffen in dit geneesmiddel of met andere statinen (zoals atorvastatine, pravastatine of rosuvastatine) of fibraten (zoals bezafibraat of gemfibrozil).
- U gebruikt al de volgende geneesmiddelen:
 - o Danazol (een kunstmatig hormoon voor de behandeling van endometriose).
 - o Ciclosporine (een geneesmiddel dat vaak wordt gebruikt door patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan).
 - o Itraconazol, ketoconazol, fluconazol of posaconazol (geneesmiddelen tegen schimmelinfecties).
 - o Hiv-proteaseremmers, zoals indinavir, nelfinavir, ritonavir en saquinavir (geneesmiddelen gebruikt voor hiv-infectie en aids).
 - o Cobicistat (geneesmiddel gebruikt voor hiv-infectie)
 - o Erytromycine, claritromycine of telitromycine (geneesmiddelen tegen bacteriële infecties).
 - o Nefazodon (een geneesmiddel tegen depressie).
 - o Amiodaron (een geneesmiddel tegen onregelmatige hartslag) of verapamil (een geneesmiddel tegen hoge bloeddruk, pijn op de borst als gevolg van een hartziekte of andere hartaandoeningen).
 - o Antivirale middelen tegen hepatitis C, zoals elbasvir, grazoprevir, glecaprevir of pibrentasvir (gebruikt om een hepatitis C-virusinfectie te behandelen).
- U wordt al behandeld en zet deze behandeling voort met:
 - o Een fibraat (zoals gemfibrozil).
 - o Een statine (geneesmiddelen die het vetgehalte in het bloed verlagen, zoals simvastatine, atorvastatine).
- U bent jonger dan 18 jaar.
- U bent zwanger of geeft borstvoeding.

Als een van de bovengenoemde omstandigheden op u van toepassing is, mag u Cholib niet gebruiken. Twijfelt u hierover? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- als u een te traag werkende schildklier heeft (hypothyroïdie)
- als u binnenkort een operatie moet ondergaan. Het kan nodig zijn om het gebruik van Cholib korte tijd te staken.

- als u veel alcohol (meer dan 21 eenheden (210 ml) pure alcohol per week) drinkt.
- als u last heeft van pijn op de borst en kortademigheid. Dit kan wijzen op een stolsel in de long (longembolie).
- als u een ernstige longziekte heeft.
- als u een nierziekte heeft.
- als u of een naast familielid een spierziekte heeft die vaker in de familie voorkomt.
- als u een geneesmiddel genaamd fusidinezuur (een geneesmiddel tegen bacteriële infecties) gebruikt, of in de afgelopen 7 dagen heeft gebruikt.
- als u antivirale middelen tegen hepatitis C neemt, zoals elbasvir of grazoprevir (gebruikt om een hepatitis C-virusinfectie te behandelen).
- als u myasthenie (een ziekte waarbij algemene spierzwakte optreedt, in sommige gevallen ook in spieren die worden gebruikt bij de ademhaling) of oculaire myasthenie (een ziekte die oogspierzwakte veroorzaakt) heeft of heeft gehad, aangezien statines de aandoening soms kunnen verergeren of kunnen leiden tot het optreden van myasthenie (zie rubriek 4).

Raadpleeg uw arts of apotheker voordat u Cholib inneemt, als een van de bovengenoemde omstandigheden op u van toepassing is. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Neem ook contact op met uw arts of apotheker als u constant last heeft van spierzwakte. Er kunnen aanvullende tests en geneesmiddelen nodig zijn om dit aan te tonen en te behandelen.

Uw arts moet een bloedonderzoek doen voordat u Cholib inneemt. Dit om te controleren hoe goed uw lever werkt.

Uw arts kan ook bloedonderzoek laten doen om te controleren hoe goed uw lever werkt nadat de behandeling met Cholib is gestart.

Tijdens de behandeling met Cholib zal uw arts u nauwkeurig controleren als u diabetes heeft of risico loopt op het ontstaan van diabetes. U loopt meer risico op het ontwikkelen van diabetes als u een hoog gehalte aan suikers en vetten in uw bloed, overgewicht en een hoge bloeddruk heeft.

Uw arts kan een bloedonderzoek doen om uw spieren te controleren voor en na het begin van de behandeling.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Cholib mag niet worden gegeven aan kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Cholib nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen, waaronder kruidengeneesmiddelen.

Vertel het uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- o Danazol (een kunstmatig hormoon voor de behandeling van endometriose).
- o Ciclosporine (een geneesmiddel dat vaak wordt gebruikt door patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan).
- o Itraconazol, ketoconazol, fluconazol of posaconazol (geneesmiddelen tegen schimmelinfecties).
- o Hiv-proteaseremmers, zoals indinavir, nelfinavir, ritonavir en saquinavir (geneesmiddelen gebruikt voor hiv-infectie en aids).
- o Cobicistat (geneesmiddel gebruikt voor hiv-infectie)

- o Elbasvir, grazoprevir, glecaprevir of pibrentasvir (gebruikt om een hepatitis C-virusinfectie te behandelen).
- o Erytromycine, claritromycine of telitromycine (geneesmiddelen tegen bacteriële infecties).
- o Nefazodon (een geneesmiddel tegen depressie).
- o Amiodaron (een geneesmiddel tegen onregelmatige hartslag) of verapamil (een geneesmiddel tegen hoge bloeddruk, pijn op de borst als gevolg van een hartziekte of andere hartaandoeningen).
- o Een fibraat (zoals fenofibraat, gemfibrozil).
- o Een statine (zoals simvastatine, atorvastatine).

Als het bovengenoemde op u van toepassing is, mag u Cholib niet gebruiken. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Vertel het met name uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt (Cholib kan in combinatie met een van deze geneesmiddelen het risico op spierproblemen verhogen):

- Hoge doses niacine (nicotinezuur) van minimaal 1 gram per dag, of een behandeling die niacine bevat (geneesmiddel voor verlaging van het vetgehalte in het bloed).
- Colchicine (geneesmiddel voor de behandeling van jicht).

Gebruik geen fusidinezuur (een geneesmiddel tegen bacteriële infecties) terwijl u Cholib gebruikt.

Vertel het uw arts of apotheker als u behalve de hierboven vermelde geneesmiddelen (een van) de volgende geneesmiddelen gebruikt, of dat kort geleden heeft gedaan of mogelijk gaat gebruiken:

- Antistollingsmiddelen, zoals warfarine, fluindione, fenprocoumon of acenocoumarol (geneesmiddelen die de vorming van bloedstolsels voorkomen).
- Pioglitazon (een speciale groep geneesmiddelen voor behandeling van diabetes).
- Rifampicine (een geneesmiddel voor de behandeling van tuberculose).

Als het bovengenoemde op u van toepassing is, mag u Cholib niet gebruiken. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Grapefruitsap (pompelmoessap) bevat een of meer bestanddelen die het effect van Cholib in het lichaam veranderen. Drink geen grapefruitsap wanneer u Cholib gebruikt, omdat dit uw risico op spierproblemen kan verhogen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Gebruik Cholib niet als u zwanger bent, denkt zwanger te zijn of probeert zwanger te worden. Als u zwanger wordt terwijl u Cholib gebruikt, moet u de inname meteen staken en contact opnemen met uw arts.
- Gebruik Cholib niet als u borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te geven, omdat niet bekend is of het geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Cholib heeft naar verwachting geen invloed op uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen. Houd er echter rekening mee dat sommige mensen na gebruik van Cholib duizelig worden.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Cholib

Cholib bevat suikers die lactose en sucrose heten. Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, overleg dan met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Cholib bevat sojalecithine. Gebruik Cholib niet als u allergisch bent voor pinda, soja of arachideolie.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts bepaalt de juiste sterkte voor u, afhankelijk van uw conditie, huidige behandeling en persoonlijke risico.

De gebruikelijke dosering is één tablet per dag.

U kunt Cholib met of zonder voedsel innemen.

Slik de tablet door met een glas water.

De tabletten mogen niet worden fijngemaakt of gekauwd.

Blijf tijdens het gebruik van Cholib een vetarm dieet of andere maatregelen (zoals lichaamsbeweging, gewichtsverlies) volgen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer Cholib heeft gebruikt dan is toegestaan of als iemand anders uw geneesmiddel heeft gebruikt, vertel dat dan uw arts of apotheker of neem contact op met het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen. Neem pas de volgende dag op de gebruikelijke tijd de volgende tablet in. Als u zich hierover zorgen maakt, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

- Onverklaarbare spierpijn, gevoeligheid of zwakte van de spieren kunnen verschijnselen zijn van spieraafbraak. Neem daarom onmiddellijk contact op met uw arts als u een van deze symptomen ervaart. In zeldzame gevallen is namelijk sprake geweest van ernstige spierproblemen, waaronder spieraafbraak die tot beschadiging van de nieren leidde, en in zeer zeldzame gevallen zelfs tot de dood. Vergeleken met alleen een fibraat of alleen een statine, is het risico van spieraafbraak hoger als u deze twee geneesmiddelen tegelijk inneemt, zoals in Cholib. Het risico is hoger bij vrouwelijke patiënten of patiënten van 65 jaar en ouder.

De volgende ernstige bijwerkingen zijn opgetreden bij sommige patiënten die fenofibraat of simvastatine hebben gebruikt (de werkzame bestanddelen in Cholib):

- Overgevoelighedsreacties (allergische reacties), waaronder: zwelling van gezicht, tong en keel, wat moeilijk ademen kan veroorzaken (angio-oedeem) (zelden).

- Een ernstige allergische reactie die moeilijk ademen of duizeligheid kan veroorzaken (anafylaxie) (zeer zelden).
- Overgevoelighedsreactie op Cholib met symptomen als pijn of ontsteking van de gewrichten, ontsteking van bloedvaten, ongebruikelijke blauwe plekken, huidrupties en -zwellingen, galbulten, overgevoeligheid van de huid voor zon, koorts, blozen, kortademigheid, gevoel van onwelbevinden, lupusachtig ziektebeeld (waaronder huiduitslag, gewrichtsaandoeningen en effecten op witte bloedcellen).
- Krampen of pijnlijke, gevoelige of zwakke spieren, spierscheuring - dit kan wijzen op spierontsteking of -afbraak wat kan leiden tot nierschade of zelfs overlijden.
- Buikpijn - dit kan wijzen op een ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis).
- Pijn op de borst en kortademigheid - dit kunnen verschijnselen zijn van een bloedstolsel in de long (longembolie).
- Pijn, roodheid of zwelling van de benen - dit kan wijzen op een bloedstolsel in de benen (diepe veneuze trombose).
- Geel worden van de huid en oogwit (geelzucht), of een verhoogd gehalte aan leverenzymen – dit kunnen verschijnselen zijn van een ontstoken lever (hepatitis en leverfalen).
- Toegenomen gevoeligheid van de huid voor zonlicht, zonnelampen en zonnebanken.
- Uitslag die op de huid kan plaatsvinden of zweertjes in de mond (lichenoïde geneesmiddelhuideitslag).

Als een van deze ernstige bijwerkingen zich voordoet, moet u het gebruik van Cholib staken en dit meteen melden aan uw arts of naar de spoedeisende hulp in het dichtstbijzijnde ziekenhuis gaan voor een mogelijk noodzakelijke spoedbehandeling.

De volgende bijwerkingen zijn opgetreden bij sommige patiënten die Cholib, fenofibraat of simvastatine hebben gebruikt:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (bij meer dan 1 op 10 personen):

- Verhoogd creatininegehalte in het bloed (stof uitgescheiden door de nieren).
- Verhoogde homocysteïnespiegel in het bloed (te veel van dit aminozuur in het bloed wordt in verband gebracht met een hoger risico op kransslagaderaandoeningen, beroerten en perifere vasculaire ziekten, hoewel een causaal verband niet is aangetoond).

Vaak voorkomende bijwerkingen (bij maximaal 1 op 10 personen):

- Verhoogd aantal bloedplaatjes.
- Verhoogde onderzoekswaarden voor de leverfunctie (transaminasen).
- Spijsverteringstoornissen (maagpijn, misselijkheid, braken, diarree en flatulentie).
- Infectie van de bovenste luchtwegen.

Soms voorkomende bijwerkingen (bij maximaal 1 op 100 personen):

- Spierproblemen.
- Galstenen.
- Uitslag, jeuk, rode vlekken op de huid.
- Hoofdpijn.
- Seksuele problemen.

Zelden voorkomende bijwerkingen (bij maximaal 1 op 1.000 personen):

- Lage rode bloedceltelling (anemie).
- Doof gevoel of zwakte in armen en benen.
- Verwardheid.
- Duizeligheid.

- Uitgeput gevoel (asthenie).
- Verhoogd 'ureum' - geproduceerd door de nieren - te zien in testen.
- Verhoogd 'gammaglutamyltransferase' - geproduceerd door de lever - te zien in testen.
- Verhoogde 'alkalische fosfatase' - geproduceerd door het galsysteem - te zien in testen
- Verhoogd 'creatinefosfokinase' - geproduceerd door de spieren - te zien in testen.
- Verlaagd hemoglobine (dat zuurstof in bloed transporteert) en witte bloedcellen - te zien in testen.
- Slaapproblemen.
- Slecht geheugen of geheugenverlies.
- Haarverlies.
- Constipatie.
- Dyspepsie.
- Wazig zien; slecht zien.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (bij maximaal 1 op de 10.000 personen)

- Gynecomastia (borstvergroting bij mannen).

De volgende bijwerkingen zijn eveneens gemeld, maar de frequentie kan op basis van beschikbare informatie niet worden bepaald (frequentie is niet bekend):

- Ernstige allergische huidreactie met blaren.
- Complicaties van galstenen, zoals een koliek door stenen in de galwegen, infectie van de galwegen of galblaas.
- Diabetes mellitus.
- Erectiele disfunctie.
- Neerslachtig gevoel.
- Slaapverstoringen, waaronder nachtmerries.
- Specifieke longziekte met moeilijk ademen (interstitiële longziekte genaamd).
- Constante spierzwakte.
- Verhoogde 'geglycosyleerde hemoglobine' en bloedglucose - markers voor bloedglucosecontrole bij diabetes mellitus - te zien in testen.
- Myasthenia gravis (een ziekte die algemene spierzwakte veroorzaakt, in sommige gevallen in spieren die worden gebruikt bij de ademhaling); oculaire myasthenie (een ziekte die oogspierzwakte veroorzaakt). Neem contact op met uw arts als u last krijgt van zwakte in uw armen of benen die verergert na perioden van activiteit, dubbelzien of hangende oogleden, moeite met slikken of kortademigheid.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [Appendix V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn fenofibraat en simvastatine. Elke tablet bevat 145 mg fenofibraat en 40 mg simvastatine.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, d.w.z. is in wezen “natriumvrij”.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern:

Butylhydroxyanisol (E320), lactosemonohydraat, natriumlaurylsulfaat, gepregelatiniseerd zetmeel (maïs), docusaatsnatrium, sucrose, citroenzuurmonohydraat (E330), hypromellose (E464), crospovidon (E1202), magnesiumstearaat (E572), gesiliconiseerde microkristallijne cellulose (bestaande uit cellulose, microkristallijn en silicium, colloïdaal watervrij), ascorbinezuur (E300).

Filmomhulling:

Poly(vinylalcohol), gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203), titaniumdioxide (E171), talk (E553b), lecithine (verkregen uit sojabonen (E322)), xanthaangom (E415), rood ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Cholib eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ovale, biconvexe, steenrode, filmomhulde tablet met schuine randen en 145/40 aan een kant. De diameter dimensies zijn ongeveer 19,3 x 9,3 mm en het gewicht van de tablet is circa 840 mg.

De tabletten worden geleverd in kartonnen dozen met blisterverpakkingen die 10, 30 of 90 tabletten bevatten.

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant:

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

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

Voor alle informatie over dit geneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Danmark
Viatis ApS
Tlf. +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatis OÜ
Tel: +372 6363052

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

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

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

Hrvatska
Viatis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

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

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatis SIA
Tel: +371 67 605 580

Lietuva
Viatis UAB
Tel: +370 52 051 288

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

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

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

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

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

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

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

Sverige
Viatis AB
Tel: +46 8 630 19 00

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).