Cholib 145 mg/40 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 145 mg Fenofibrat und 40 mg Simvastatin.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette enthält 194,7 mg Lactose (als Monohydrat), 145 mg Sucrose und 0,8 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E 322).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette (Tablette).

Ovale, beidseitig gewölbte, ziegelrote Filmtablette von der Größe 19,3 x 9,3 mm, mit abgeschrägten Kanten und der Aufschrift 145/40 auf der einen und dem Abbott Logo (▣) auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cholib ist als Begleittherapie zu einer Diät und körperlicher Bewegung bei erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und gemischter Dyslipidämie indiziert, um die Triglyzeride abzusenken und die HDL-C-Spiegel zu erhöhen, wenn die LDL-C-Spiegel angemessen mit der entsprechenden Dosis der Simvastatin-Monotherapie eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die sekundären Ursachen der Hyperlipidämie, wie ein nicht eingestellter Typ-2-Diabetes mellitus, Hypothyreose, nephrotisches Syndrom, Dysproteinämie, obstruktive Lebererkrankung, pharmakologische Behandlung (mit z.B. oralen Östrogenen), Alkoholismus sollten adäquat behandelt werden, bevor eine Behandlung mit Cholib in Betracht gezogen wird. Zudem sollten die Patienten auf eine übliche cholesterin- und triglyzeridsenkende Diät gesetzt werden, die während der Behandlung fortgeführt werden sollte.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette pro Tag. Grapefruitsaft sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Das Ansprechen auf die Behandlung sollte mittels der Bestimmung der Blutlipidwerte (Gesamtcholesterin (GC), LDL-C, Triglyzeride (TG)) überwacht werden.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es wird die übliche Dosis empfohlen, außer bei Vorliegen einer verminderten Nierenfunktion mit geschätzter glomerulärer Filtrationsrate von < 60 ml/min/1,73 m^2, in welchem Fall Cholib kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Cholib ist kontraindiziert bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate von < 60 ml/min/1,73 m^2 (siehe Abschnitt 4.3).

Cholib sollte bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate von 60 bis 89 ml/min/1,73 m^2 mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Cholib wurde bisher nicht bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leber untersucht und ist daher in dieser Population kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Cholib darf bei Kindern und Jugendlichen im Alter von bis zu 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Jede Tablette sollte im Ganzen zusammen mit einem Glas Wasser geschluckt werden. Die Tabletten dürfen nicht zerstoßen oder zerkaut werden. Sie können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Erdnuss, Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe auch Abschnitt 4.4)
- Bekannte Photoallergie oder phototoxische Reaktion während der Behandlung mit Fibraten oder Ketoprofen
- Aktive Lebererkrankung oder anhaltende Erhöhung der Serum-Transaminasen mit unbekannter Genese
- Bekannte Erkrankung der Gallenblase
- Chronische oder akute Pankreatitis, mit Ausnahme einer akuten Pankreatitis infolge einer schweren Hypertriglyzeridämie
- Mittelschwere bis schwere Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73 m^2)
- Begleitende Anwendung von Fibraten, Statinen, Danazol, Ciclosporin oder starken Inhibitoren des Cytochroms P450 (CYP) 3A4 (siehe Abschnitt 4.5)
- Kinder und Jugendliche (im Alter unter 18 Jahren)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

- Anamnestisch bekannte Myopathie und/oder Rhabdomyolyse unter Statin- und/oder Fibrat-Behandlung oder bestätigte Erhöhung der Kreatinphosphokinase über 5 x oberer Normwert (upper limit of normal, ULN) unter einer vorausgehenden Statin-Behandlung (siehe Abschnitt 4.4)
- Begleitende Verabreichung von Amiodaron, Verapamil, Amlodipin oder Diltiazem (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Muskel

Skelettmuskeltoxizität, einschließlich seltener Fälle von Rhabdomyolyse mit oder ohne Nierenversagen, wurde unter der Anwendung von lipidsenkenden Wirkstoffen wie Fibraten und Statinen berichtet. Das Risiko einer Myopathie unter Statinen und Fibraten steht bekanntermaßen mit der Dosierung jeder Komponente und den Eigenschaften des Fibrats in Zusammenhang.

Verringerte Transportproteinfunktion

Die verringerte Funktion der hepatischen OATP-Transportproteine kann die systemische Simvastatin-Exposition und das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse erhöhen. Die verminderte Funktion kann als Ergebnis einer Hemmung durch interagierende Arzneimittel (z.B. Ciclosporin) entstehen oder bei Patienten auftreten, die Träger des Genotyps SLCO1B1 c.521T>C sind.

Bei Patienten, die Träger des Genallels SLCO1B1 (c.521T>C) sind, welches für ein weniger aktives OATP1B1-Protein kodiert, ist die systemische Exposition von Simvastatin und das Risiko für eine Myopathie erhöht. Das Risiko einer durch hochdosiertes Simvastatin (80 mg) bedingten Myopathie liegt ohne Gentest im Allgemeinen bei 1 %. Basierend auf den Ergebnissen der SEARCH-Studie haben mit 80 mg behandelte Träger des homozygoten C-Allels (auch CC genannt) ein 15-prozentiges Risiko für eine Myopathie innerhalb eines Jahres, während das Risiko bei Trägern des heterozygoten C-Allel (CT) bei 1,5 % liegt. Das entsprechende Risiko liegt bei Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT) bei 0,3 % (siehe Abschnitt 5.2).

Immunvermermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM)

In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen.

Maßnahmen zur Verminderung des Risikos einer Myopathie durch Arzneimittelwechselwirkungen

Das Risiko einer Muskeltoxizität kann erhöht sein, wenn Cholib zusammen mit einem anderen Fibrat, Statin, Niacin, Fusidinsäure oder speziellen anderen Begleitsubstanzen angewendet wird (spezifische Wechselwirkungen siehe Abschnitt 4.5). Ärzte, die eine Kombinationstherapie mit Cholib und lipid-modifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nicotinsäure) oder Arzneimitteln mit Niacin in Betracht ziehen, sollten eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vornehmen und die Patienten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Muskelschmerz, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche überwachen, insbesondere in den ersten Monaten der Behandlung und bei einer Erhöhung der Dosis eines der Arzneimittel.

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei einer begleitenden Anwendung von Simvastatin und starken Inhibitoren von CYP 3A4 signifikant erhöht (siehe Abschnitt 4.5).

Cholib darf nicht begleitend zu Fusidinsäure angewendet werden. Es wurde über Fälle von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, die ein Statin in Verbindung mit Fusidinsäure erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten, bei denen die systemische Anwendung von Fusidinsäure als notwendig erachtet wird, sollte die Statin-Behandlung für die Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure abgesetzt werden. Die Patienten sind anzuweisen, sofort ärztlichen Rat einzuholen, wenn bei ihnen Symptome von Muskelschwäche, Muskelschmerz oder Muskelempfindlichkeit auftreten.

Die Statin-Behandlung kann sieben Tage nach der letzten Dosis von Fusidinsäure erneut begonnen werden. In Ausnahmesituationen, in denen eine länger dauernde systemische Anwendung von Fusidinsäure erforderlich ist, z.B. zur Behandlung schwerer Infektionen, sollte eine Anwendung von Cholib begleitend zu Fusidinsäure nur nach Einzelfallprüfung erwogen und unter engmaschiger medizinischer Beobachtung durchgeführt werden.

Messung der Kreatinkinase

Die Kreatinkinase sollte nicht nach anstrengender körperlicher Bewegung oder bei Vorliegen einer plausiblen Alternativursache für einen erhöhten Kreatinkinasewert gemessen werden, da dies die Befundung des Wertes erschwert. Wenn die Kreatinkinasekonzentrationen zu Beginn signifikant erhöht sind (> 5 x ULN), sollten die Spiegel zur Bestätigung der Ergebnisse innerhalb von 5 bis 7 Tagen erneut gemessen werden.

Vor der Behandlung

Alle Patienten, die mit der Behandlung beginnen oder deren Dosis von Simvastatin erhöht wird, sollten über das Risiko einer Myopathie aufgeklärt und angewiesen werden, nicht erklärbaren Muskelschmerz, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche umgehend zu berichten.

Vorsicht ist bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Rhabdomyolyse geboten. In den folgenden Situationen sollte vor Beginn der Behandlung der Kreatinkinasespiegel gemessen werden, um einen Ausgangswert für die spätere Referenz festzulegen:

- Ältere Personen (ab 65 Jahren)
- Weibliches Geschlecht

- Nierenfunktionsstörung
- Unkontrollierte Hypothyreose
- Hypoalbuminämie
- Erbliche Muskelerkrankungen in der somatischen oder Familienanamnese
- Anamnestisch bekannte Muskeltoxizität unter einem Statin oder Fibrat
- Alkoholmissbrauch

In solchen Situationen sollte eine Nutzen-Risiko-Abwägung für die Behandlung erfolgen. Zudem wird eine klinische Überwachung empfohlen.
Zum Erhalt eines Ausgangswerts für die spätere Referenz sollten die Kreatinphosphokinasekonzentrationen gemessen werden. Zudem wird eine klinische Überwachung empfohlen.
Falls bei einem Patienten unter einer vorausgegangenen Behandlung mit einem Fibrat oder Statin eine Muskelerkrankung aufgetreten ist, sollte die Behandlung mit einem anderen Vertreter der Wirkstoffklasse nur mit Vorsicht eingeleitet werden. Wenn die Kreatinkinasekonzentrationen zu Beginn signifikant erhöht sind (> 5 x ULN), sollte nicht mit der Behandlung begonnen werden.
Wenn aus irgendeinem anderen Grund der Verdacht auf eine Myopathie besteht, sollte die Behandlung abgesetzt werden.
Die Behandlung mit Cholib sollte einige Tage vor einem größeren elektiven Eingriff vorübergehend abgesetzt werden sowie beim Auftreten einer weiteren schweren Erkrankung oder eines größeren ungeplanten chirurgischen Eingriffs.

Hepatische Störungen

Bei einigen Patienten unter Simvastatin- oder Fenofibrat-Behandlung wurde von einem Anstieg der Transaminasespiegel berichtet. In der Mehrheit der Fälle waren diese Erhöhungen vorübergehender, leichter und asymptomatischer Natur und bedurften keines Absetzens der Behandlung.
Die Transaminasespiegel müssen vor Beginn der Behandlung, in den ersten 12 Monaten der Behandlung alle 3 Monate und anschließend in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Aufmerksamkeit ist bei Patienten geboten, bei denen es zu einem Anstieg der Transaminasespiegel kommt. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn die Spiegel der Aspartataminotransferase (AST), auch bekannt als Serum-Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (SGOT), und der Alaninaminotransferase (ALT), auch bekannt als Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT), auf > 3 x ULN ansteigen.
Wenn Symptome auftreten, die auf eine Hepatitis hinweisen (z.B. Ikterus, Pruritus) und die Diagnose durch Laboruntersuchungen bestätigt wird, sollte die Cholib-Behandlung abgebrochen werden.
Cholib sollte bei Patienten, die beträchtliche Mengen an Alkohol konsumieren, mit Vorsicht angewendet werden.

Pankreatitis

Pankreatitis wurde bei Patienten berichtet, die Fenofibrat einnehmen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8). Diesen Fällen kann ein Wirksamkeitsversagen bei Patienten mit schwerer Hypertriglyzeridämie, ein induzierter Anstieg der Pankreasenzyme oder ein sekundäres Phänomen, vermittelt durch Gallengangsteine oder Sludge-Bildung mit Verlegung des Ductus choledochus, zugrunde liegen.

Nierenfunktion

Cholib ist kontraindiziert bei mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3).
Cholib sollte bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate von 60 bis 89 ml/min/1,73 m^2 mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).
Reversible Erhöhungen des Serum-Kreatinins wurden bei Patienten berichtet, die Fenofibrat als Monotherapie oder in einer Kombinationstherapie mit Statinen erhielten. Die Erhöhungen des Kreatinins im Serum waren im Allgemeinen über den zeitlichen Verlauf stabil und es lagen keine Belege für einen weiteren Anstieg bei Langzeitbehandlung vor. Nach Absetzen der Behandlung neigten die Werte dazu, auf die Ausgangsspiegel zurückzukehren.
In klinischen Studien trat bei 10 % der Patienten, die gleichzeitig mit Fenofibrat und Simvastatin behandelt wurden, ein Anstieg des Kreatinins gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 30 µmol/l auf, verglichen mit 4,4 % der Patienten unter Statin-Monotherapie. Unter den Patienten mit Kombinationstherapie kam es bei 0,3 % zu einem klinisch relevanten Anstieg des Kreatinins auf Werte von > 200 µmol/l.
Die Behandlung sollte unterbrochen werden, wenn der Kreatininspiegel 50 % über dem oberen Normwert liegt. Es wird empfohlen, die Kreatininwerte in den ersten 3 Monaten nach Einleitung der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen zu messen.

Interstitielle Lungenerkrankung

Über Fälle von interstitieller Lungenerkrankung wurde mit einigen Statinen und mit Fenofibrat berichtet, insbesondere bei Langzeitbehandlung (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Hauptsymptomen können Dyspnoe, nicht produktiver Husten und eine Verschlechterung des Allgemeinzustands (Ermüdung, Gewichtsverlust und Fieber) zählen. Bei Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung sollte die Behandlung mit Cholib abgesetzt werden.

Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass die Wirkstoffklasse der Statine die Blutglukosewerte erhöhen und bei einigen

Patienten, mit hohem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes, eine Hyperglykämie eines Ausmaßes herbeiführen kann, die eine formelle Diabetesbehandlung vorsieht. Die Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine überwiegt dieses Risiko jedoch und sollte daher kein Grund für das Beenden einer Statin-Behandlung sein. Risikopatienten (Nüchternglukose 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, vermehrte Triglyzeride, Hypertonie) sollten sowohl klinisch als auch biochemisch gemäß den nationalen Leitlinien überwacht werden.

Venöse thromboembolische Ereignisse

In der FIELD-Studie wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der Lungenembolieinzidenz (0,7 % in der Placebo-Gruppe im Vergleich zu 1,1 % in der Fenofibrat-Gruppe; p = 0,022) und ein statistisch nicht signifikanter Anstieg der tiefen Beinvenenthrombose (unter Placebo 1,0 %, 48/4.900 Patienten) im Vergleich zu 1,4 % unter Fenofibrat (67/4.895) beobachtet; p = 0,074. Das erhöhte Risiko venöser thrombotischer Ereignisse kann mit dem erhöhten Homozysteinspiegel, einem Risikofaktor für Thrombosen, und anderen unbekannten Faktoren in Zusammenhang stehen. Die klinische Bedeutung hiervon ist unklar. Daher sollte bei Patienten mit anamnestisch bekannter Lungenembolie mit Vorsicht vorgegangen werden.

Sonstige Bestandteile

Da dieses Arzneimittel Lactose enthält, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption es nicht einnehmen.

Da dieses Arzneimittel Sucrose enthält,sollten Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrose-Isomaltase-Mangel es nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Cholib durchgeführt.

Relevante Wechselwirkungen bei Monotherapien

Inhibitoren des CYP 3A4

Simvastatin ist ein Substrat des Cytochroms P450 3A4.

Starke Inhibitoren des Cytochroms P450 3A4 erhöhen das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse, und zwar durch den Anstieg der Konzentration der HMG-CoA-Reduktase und der damit einhergehenden inhibitorischen Aktivität im Plasma während der Simvastatin-Behandlung. Zu solchen Inhibitoren zählen Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Proteaseinhibitoren (z.B. Nelfinavir) und Nefazodon.

Eine Kombination mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, HIV-Proteaseinhibitoren (z.B. Nelfinavir), Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Sollte die Behandlung mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin oder Telithromycin unumgänglich sein, muss die Cholib-Behandlung für die Dauer der Therapie unterbrochen werden. Vorsicht ist bei der kombinierten Anwendung von Cholib mit bestimmten anderen, weniger starken CYP 3A4-Inhibitoren geboten: Fluconazol, Verapamil oder Diltiazem (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Danazol

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei begleitender Anwendung von Danazol und Simvastatin erhöht. Bei Patienten, die Danazol einnehmen, sollte die Dosis von Simvastatin 10 mg täglich nicht überschreiten. Daher ist die Anwendung von Cholib begleitend zu Danazol kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ciclosporin

Das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse ist bei begleitender Anwendung von Ciclosporin und Simvastatin erhöht. Wenngleich der Mechanismus noch nicht gänzlich verstanden wird, hat Ciclosporin eine Erhöhung der Plasmaexposition (AUC) gegenüber der Simvastatinsäure gezeigt, unter anderem vermutlich aufgrund der Inhibition von CYP 3A4 und des OATP-1B1-Transporters. Da bei Patienten, die Ciclosporin einnehmen, die Dosis von Simvastatin 10 mg täglich nicht überschreiten sollte, ist die Anwendung von Cholib begleitend zu Ciclosporin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Amiodaron, Amlodipin, Diltiazem und Verapamil

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei begleitender Anwendung von Amiodaron, Amlodipin, Diltiazem oder Verapamil und Simvastatin 40 mg pro Tag erhöht.

In einer klinischen Studie wurde eine Myopathie bei 6 % der Patienten berichtet, die Simvastatin 80 mg und Amiodaron erhielten, im Vergleich zu 0,4 % der Patienten, die eine Monotherapie mit Simvastatin 80 mg erhielten.

Die begleitende Anwendung von Amlodipin und Simvastatin führte zu einem 1,6-fachen Anstieg der Simvastatinsäure-Exposition.

Die begleitende Anwendung von Diltiazem und Simvastatin führte zu einem 2,7-fachen Anstieg der Exposition gegenüber Simvastatinsäure, vermutlich aufgrund der Inhibition von CYP 3A4.

Die begleitende Anwendung von Verapamil und Simvastatin führte zu einem 2,3-fachen Anstieg der Simvastatinsäure-Exposition im Plasma, unter anderem vermutlich aufgrund der Inhibition von CYP 3A4.

Daher sollte bei Patienten, die Amiodaron, Amlodipin, Diltiazem oder Verapamil anwenden, die Dosis von Cholib 145 mg/20 mg täglich nicht überschreiten.

Andere Statine und Fibrate

Gemfibrozil erhöht die AUC von Simvastatinsäure um das 1,9-Fache, vermutlich aufgrund der Inhibition des

Glucuronidierungspfads. Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei der begleitenden Anwendung von Gemfibrozil und Simvastatin signifikant erhöht. Das Risiko einer Rhabdomyolyse ist auch bei Patienten erhöht, die begleitend andere Fibrate oder Statine erhalten. Entsprechend ist die Anwendung von Cholib begleitend zu Gemfibrozil, anderen Fibraten oder Statinen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Niacin (Nicotinsäure) Fälle von Myopathie/Rhabdomyolyse wurden mit der begleitenden Anwendung von Statinen und Niacin (Nicotinsäure) in lipid-modifizierenden Dosierungen (≥ 1 g/Tag) in Zusammenhang gebracht, in dem Wissen, dass Niacin und Statine auch bei alleiniger Anwendung zu Myopathie führen können.
Ärzte, die eine Kombinationstherapie mit Cholib und lipid-modifizierenden Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nicotinsäure) oder Arzneimitteln mit Niacin in Betracht ziehen, sollten eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vornehmen und die Patienten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Muskelschmerz, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche überwachen, insbesondere in den ersten Monaten der Behandlung und bei einer Erhöhung der Dosis eines der Arzneimittel.

Fusidinsäure

Das Risiko einer Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse kann bei der systemischen Anwendung von Fusidinsäure begleitend zu einer Statin-Behandlung erhöht sein. Die begleitende Anwendung dieser Arzneimittel kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen der beiden Wirkstoffe führen. Der Mechanismus hinter dieser Interaktion (ob von Natur aus pharmakodynamisch, pharmakokinetisch oder beides) ist bisher nicht bekannt. Es wurde über Fälle von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, die diese Kombination erhielten.
Wenn eine Behandlung mit Fusidinsäure notwendig ist, sollte die Cholib-Behandlung für die Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure abgesetzt werden. (Siehe auch Abschnitt 4.4).

Grapefruitsaft

Grapefruitsaft hemmt CYP 3A4. Die Einnahme von großen Mengen an Grapefruitsaft (mehr als 1 Liter pro Tag) und Simvastatin führte zu einem 7-fachen Anstieg der Simvastatinsäure-Exposition im Plasma. Die Einnahme von 240 ml Grapefruitsaft am Morgen und von Simvastatin am Abend führte ebenfalls zu einem 1,9-fachen Anstieg der Simvastatinsäure-Exposition im Plasma. Der Konsum von Grapefruitsaft während der Behandlung mit Cholib sollte daher vermieden werden.

Colchicin

Es liegen Berichte über Myopathien und Rhabdomyolysen bei begleitender Anwendung von Colchicin und Simvastatin an Patienten mit Niereninsuffizienz vor. Bei Anwendung von Colchicin und Cholib an diese Patienten wird daher zu einer engmaschigen klinischen Überwachung geraten.

Vitamin-K-Antagonisten

Fenofibrat und Simvastatin verstärken die Wirkungen von Vitamin-K-Antagonisten und können das Blutungsrisiko erhöhen. Es wird empfohlen, die Dosis dieser oralen Antikoagulanzien zu Beginn der Behandlung um etwa ein Drittel zu reduzieren und anschließend nach Bedarf sukzessive anzupassen (gemäß INR-Kontrolle [international normalised ratio]). Der INR-Wert sollte vor Beginn der Behandlung mit Cholib ermittelt werden, und ausreichend häufig während der frühen Behandlung, um eine signifikante Veränderung des INR-Werts sicher ausschließen zu können. Sobald ein stabiler INR-Wert dokumentiert wurde, kann die Kontrolle in den zeitlichen Abständen erfolgen, die üblicherweise für Patienten unter diesen oralen Antikoagulanzien empfohlen werden. Bei einer Veränderung oder dem Absetzen der Cholib-Dosis sollte dieses Verfahren wiederholt werden. Die Cholib-Behandlung wurde bei Patienten, die keine Antikoagulanzien einnehmen, nicht mit Blutungen assoziiert.

Glitazone

Bei der begleitenden Anwendung von Fenofibrat und Glitazonen wurde über einige Fälle von reversibler paradoxer Reduktion des HDL-C berichtet. Entsprechend wird empfohlen, HDL-C bei begleitender Anwendung von Cholib und einem Glitazon zu überwachen und eine der Behandlungen abzubrechen, wenn das HDL-C auf einen zu niedrigen Wert abfällt.

Rifampicin

Rifampicin ist ein starker Induktor des CYP 3A4, der den Simvastatin-Metabolismus beeinträchtigt, sodass es bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit Rifampicin (z. B. im Rahmen der Tuberkulosebehandlung) zu einem Wirksamkeitsverlust von Simvastatin kommen kann. Bei normalgesunden Probanden war die Simvastatinsäure-Exposition im Plasma bei begleitender Anwendung von Rifampicin um 93 % herabgesetzt.

Wirkungen auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Fenofibrat und Simvastatin sind keine Inhibitoren oder Induktoren des CYP 3A4. Entsprechend wird nicht davon ausgegangen, dass Cholib die Plasmakonzentrationen von Substanzen beeinflusst, die über CYP 3A4 metabolisiert werden.
Fenofibrat und Simvastatin sind keine Inhibitoren von CYP 2D6, CYP 2E1 oder CYP 1A2. Fenofibrat ist ein schwacher bis mäßiger Inhibitor des CYP 2C9 und ein schwacher Inhibitor von CYP 2C19 und CYP 2A6.
Patienten, die Cholib begleitend zu Arzneimitteln erhalten, die durch CYP 2C19, CYP 2A6 oder insbesondere durch CYP 2C9 metabolisiert werden und einen engen therapeutischen Bereich besitzen, sollten sorgfältig überwacht werden und, falls erforderlich, wird eine Dosisanpassung dieser Arzneimittel empfohlen.

Wechselwirkungen zwischen Simvastatin und Fenofibrat

Die Auswirkungen der wiederholten Anwendung von Fenofibrat auf die Pharmakokinetik von Simvastatin bei

Einmal- oder Mehrfachanwendung wurden in zwei kleinen Studien (n = 12) und im Anschluss in einer größeren Studie (n = 85) an gesunden Probanden untersucht.
In einer Studie war die AUC von Simvastatinsäure (SVA), einem wichtigen aktiven Metaboliten von Simvastatin, um 42 % (90%-KI 24 %-56 %) verringert, wenn eine Einmalanwendung von 40 mg Simvastatin zusammen mit der wiederholten *Anwendung* von Fenofibrat 160 mg erfolgte. In der anderen Studie (Bergman et al., 2004) führte die Mehrfachanwendung von sowohl 80 mg Simvastatin als auch 160 mg Fenofibrat zu einer Verringerung der AUC von SVA um 36 % (90%-KI 30 %-42 %). In der größeren Studie wurde eine Reduktion der AUC von SVA um 21 % (90%-KI 14 %-27 %) beobachtet, wenn Simvastatin 40 mg und Fenofibrat 145 mg wiederholt zusammen am Abend angewendet wurden. Dies unterschied sich nicht signifikant von der Verringerung der Simvastatinsäure-AUC um 29 % (90%-KI 22 %-35 %) bei kombinierter Anwendung mit einem Abstand von 12 Stunden: Simvastatin 40 mg am Abend und Fenofibrat 145 mg am Morgen.
Ob Fenofibrat eine Wirkung auf andere aktive Metaboliten von Simvastatin hat, wurde nicht untersucht.
Der genaue Mechanismus hinter dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Die verfügbaren klinischen Daten haben keinen signifikanteren Unterschied bei der Reduktion des LDL-C gegenüber der LDL-C-Kontrolle durch eine Simvastatin-Monotherapie zu Beginn der Behandlung gezeigt.
Die wiederholte *Anwendung* von 40 mg oder 80 mg Simvastatin, die höchste zugelassene Dosis, wirkte sich nicht auf die Plasmakonzentrationen der Fenofibrinsäure unter steady-state-Bedingungen aus.
Die Verschreibungsempfehlungen für interagierende Substanzen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst (siehe auch Abschnitt 4.2 und 4.3).

Interagierende Substanzen	***Verschreibungsempfehlungen***
Starke CYP 3A4-Inhibitoren: Itraconazol Ketoconazol Fluconazol Posaconazol Erythromycin Clarithromycin Telithromycin HIV-Proteaseinhibitoren (z.B. Nelfinavir) Nefazodon	Kontraindiziert mit Cholib
Danazol Ciclosporin	Kontraindiziert mit Cholib
Gemfibrozil, andere Statine und Fibrate	Kontraindiziert mit Cholib
Amiodaron Verapamil Diltiazem Amlodipin	Dosis von einer Tablette Cholib 145 mg/20 mg täglich nicht überschreiten, es sei denn, der klinische Nutzen überwiegt das Risiko
Niacin (Nicotinsäure) ≥ 1 g/Tag	Anwendung mit Cholib vermeiden, es sei denn, der klinische Nutzen überwiegt das Risiko. Patienten auf jegliche Anzeichen und Symptome von Muskelschmerz, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche überwachen
Fusidinsäure	Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden. Eine zeitweise Unterbrechung der Cholib-Behandlung ist in Betracht zu ziehen.
Grapefruitsaft	Konsum bei Einnahme von Cholib vermeiden
Vitamin-K-Antagonisten	Anpassung der Dosis dieser oralen Antikoagulanzien gemäß INR-Kontrolle
Glitazone	Überwachung des HDL-C und Abbruch einer der Behandlungen (Glitazon oder Cholib), wenn HDL-C auf einen zu niedrigen Wert abfällt

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Cholib

Da Simvastatin während der Schwangerschaft kontraindiziert ist (siehe nachstehend), ist auch Cholib während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fenofibrat

Bisher liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Fenofibrat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben embryotoxische Wirkungen bei Dosen im Bereich der maternalen Toxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Demzufolge sollte Fenofibrat in der Schwangerschaft nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Beurteilung angewendet werden.

Simvastatin

Simvastatin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Die Sicherheit bei Schwangeren wurde nicht untersucht. Die Behandlung der Mutter mit Simvastatin kann die fetalen Spiegel an Mevalonat, einer Vorstufe in der Cholesterinbiosynthese, verringern. Aus diesen Gründen darf Simvastatin nicht bei Frauen angewendet werden, die schwanger sind, eine Schwangerschaft beabsichtigen oder vermuten, schwanger zu sein. Die Behandlung mit Simvastatin muss für die Dauer der Schwangerschaft unterbrochen werden oder so lange, bis festgestellt wurde, dass die Frau nicht schwanger ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fenofibrat, Simvastatin und/oder ihre Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Daher ist Cholib während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Im Tier wurden reversible Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Bisher liegen keine klinischen Erfahrungen zur Fertilität bei der Anwendung von Cholib vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fenofibrat hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nach Markteinführung von Simvastatin wurde in seltenen Fällen von Schwindelgefühl berichtet. Diese Nebenwirkung ist bei dem Führen von Fahrzeugen oder dem Bedienen von Maschinen unter Cholib-Behandlung zu berücksichtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) während der Cholib-Behandlung sind erhöhte Werte an Kreatinin im Blut, Infektionen der oberen Atemwege, erhöhte Thrombozytenzahl, Gastroenteritis und erhöhte Alaninaminotransferasespiegel.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In vier doppelblinden, klinischen Studien mit einer Dauer von 24 Wochen erhielten 1.237 Patienten eine Behandlung mit Fenofibrat begleitend zu Simvastatin. In einer gepoolten Analyse mit diesen vier Studien betrug der Anteil der Studienabbrüche aufgrund von während der Behandlung aufgetretener Nebenwirkungen 5,0% (51 von 1.012 Studienteilnehmern) nach 12-wöchiger Behandlung mit Fenofibrat und Simvastatin 145 mg/ 20 mg täglich und 1,8 % (4 von 225 Studienteilnehmern) nach 12-wöchiger Behandlung mit Fenofibrat und Simvastatin 145 mg/40 mg täglich.

Die während der Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen, die für Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Fenofibrat und Simvastatin gemeldet wurden, sind nachfolgend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Die Nebenwirkungen von Cholib decken sich mit denen, die zu den zwei arzneilich wirksamen Bestandteilen bekannt sind: Fenofibrat und Simvastatin.

Die Häufigkeiten der einzelnen Nebenwirkungen sind in der folgenden Rangfolge aufgeführt: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nebenwirkungen, die bei der begleitenden Anwendung von Fenofibrat und Simvastatin (Cholib) beobachtet wurden:

Systemorganklasse	***Nebenwirkungen***	***Häufigkeit***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege, Gastroenteritis	häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytenzahl erhöht	häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Alaninaminotransferase erhöht	häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Dermatitis und Ekzeme	gelegentlich
Untersuchungen	Kreatinin im Blut erhöht (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4)	sehr häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kreatinin im Blut erhöht: Bei 10 % der Patienten zeigte sich gegenüber dem Ausgangswert ein Kreatininanstieg von mehr als 30 µmol/l bei gleichzeitiger *Anwendung* von Fenofibrat und Simvastatin, im Vergleich zu 4,4 % bei einer Statin-Monotherapie. Unter den Patienten mit Kombinationstherapie kam es bei 0,3 % zu einem klinisch relevanten Anstieg des Kreatinins auf Werte von ≥ 200 µmol/l.

Zusätzliche Informationen zu den einzelnen arzneilich wirksamen Bestandteilen der Festdosiskombination

Weitere, mit der Anwendung von Simvastatin- oder Fenofibrat-haltigen Arzneimitteln assoziierte Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach dem Inverkehrbringen beobachtet wurden und gegebenenfalls mit Cholib auftreten können, sind nachfolgend aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien beruhen auf den für Simvastatin und Fenofibrat vorliegenden Informationen aus den in der EU verfügbaren Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels.

Systemorganklasse	***Nebenwirkungen***	***Nebenwirkungen***	***Häufigkeit***

	(Fenofibrat)	***(Simvastatin)***	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hämoglobin erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt		selten
		Anämie	selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit		selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Diabetes mellitus****	nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	sehr selten
		Schlafstörung, einschließlich Alpträumen, Depression	nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		gelegentlich
		Parästhesie, Schwindelgefühl, periphere Neuropathie	selten
		Gedächtnis beeinträchtigt/ Gedächtnisverlust	selten
Gefäßerkrankungen	Thromboembolie (Lungenembolie, tiefe Beinvenenthrombose)*		gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Interstitielle Lungenerkrankung	nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastrointestinale klinische Zeichen und Symptome (Abdominalschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Flatulenz)		häufig
	Pankreatitis*		gelegentlich
		Obstipation, Dyspepsie	selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasen erhöht		häufig
	Cholelithiasis		gelegentlich
	Komplikationen der Cholelithiasis (z.B. Cholezystitis, Cholangitis, Gallenkolik usw.)		nicht bekannt
		Gamma-Glutamyl-transferase erhöht	selten
		Hepatitis/Ikterus Leberversagen	sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Schwere kutane Reaktionen (z.B. Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Epidermolysis acuta toxica etc.)		nicht bekannt
	Hautallergie (z.B. Ausschlag, Pruritus, Urtikaria)		gelegentlich
	Alopezie		selten
	Lichtempfindlichkeitsreaktionen		selten
		Übersensibilitäts-syndrom***	selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Affektionen der Muskeln (z.B. Myalgie, Myositis, Muskelspasmen und Muskelschwäche)		gelegentlich
	Rhabdomyolyse mit oder ohne Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4)		selten
		Myopathie**	selten

		Tendinopathie Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)	nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse	sexuelle Funktionsstörung		gelegentlich
		Erektionsstörung	nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort		Asthenie	selten
Untersuchungen	Homozysteinspiegel im Blut erhöht (siehe Abschnitt 4.4)*****		sehr häufig
	Blutharnstoff erhöht		selten
		Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	selten
		Kreatinphosphokinasespiegel im Blut erhöht	selten
		Glykosyliertes Hämoglobin erhöht	nicht bekannt
		Glukose im Blut erhöht	nicht bekannt

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Pankreatitis

* In der FIELD-Studie, einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 9.795 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wurde ein statistisch signifikanter Anstieg von Pankreatitisfällen bei Patienten in der Fenofibrat-Gruppe beobachtet, im Vergleich zu den Patienten in der Placebo-Gruppe (0,8 % im Vergleich zu 0,5 %; p = 0,031).

Thromboembolie

In der FIELD-Studie wurde auch ein statistisch signifikanter Anstieg der Lungenembolieinzidenz (0,7 % [32/4.900 Patienten] in der Placebo-Gruppe im Vergleich zu 1,1 % [53/4.895 Patienten] in der Fenofibrat-Gruppe; p = 0,022) und ein statistisch nicht signifikanter Anstieg der tiefen Beinvenenthrombose (1,0 % unter Placebo [48/4.900 Patienten] im Vergleich zu 1,4 % unter Fenofibrat [67/4.895 Patienten]; p = 0,074) berichtet.

Myopathie

** In einer klinischen Studie trat Myopathie bei Patienten, die mit Simvastatin 80 mg/Tag behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit 20 mg/Tag behandelt wurden, häufig auf (1,0 % im Vergleich zu 0,02 %).

Übersensibilitätssyndrom

*** Ein offensichtliches Übersensibilitätssyndrom, mit einigen der folgenden Merkmale, wurde selten berichtet: Angioödem, Lupus-ähnliches Syndrom, Polymyalgie rheumatica, Dermatomyositis, Vaskulitis, Thrombozytopenie, Eosinophilie, erhöhte Blutkörperchensenkungsrate (ESR), Arthritis und Arthralgie, Urtikaria, Photosensitivität, Fieber, Hitzegefühl, Dyspnoe und Unwohlsein.

Diabetes mellitus

**** Diabetes mellitus: Risikopatienten (Nüchternglukose 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, vermehrte Triglyzeride, Hypertonie) sollten sowohl klinisch als auch biochemisch gemäß den nationalen Leitlinien überwacht werden.

Homozysteinspiegel im Blut erhöht

***** In der FIELD-Studie betrug der durchschnittliche Anstieg des Homozysteinspiegels im Blut der Patienten, die mit Fenofibrat behandelt wurden, 6,5 µmol/l und ging nach Absetzen der Fenofibrat-Behandlung wieder zurück.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Cholib

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Bei Verdacht auf eine Überdosierung sollte eine bedarfsgerechte symptomatische Behandlung und die jeweils geeigneten unterstützenden Maßnahmen bereitgestellt werden.

Fenofibrat
Bislang liegen nur Einzelfallmeldungen zu einer Überdosierung von Fenofibrat vor. Bei der Mehrheit der Fälle wurden keine Symptome einer Überdosierung berichtet. Fenofibrat kann nicht durch Hämodialyse aus dem Körper entfernt werden.
Simvastatin
Bisher wurden einige wenige Fälle einer Überdosierung von Simvastatin berichtet. Die größte eingenommene Dosis betrug 3,6 g. Alle Patienten erholten sich komplikationslos. Es gibt keine spezielle Behandlung für den Fall einer Überdosierung. In diesem Fall sollten symptomatische und unterstützende Maßnahmen Anwendung finden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen
ATC-Code: C10BA04
Wirkmechanismus
Fenofibrat
Fenofibrat ist ein Fibrinsäureabkömmling, dessen lipid-modifizierenden Wirkungen beim Menschen über die Aktivierung des Peroxisome-Proliferator-Activated-Receptor vom Typ Alpha (PPARα) vermittelt werden.
Durch die Aktivierung von PPARα regt Fenofibrat die Produktion von Lipoproteinlipase an und verringert die Produktion von Apoprotein CIII. Zudem induziert die Aktivierung von PPARα auch einen Anstieg der Synthese der Apoproteine AI und AII.
Simvastatin
Simvastatin, ein inaktives Lacton, wird in der Leber zu der entsprechenden aktiven Form der Beta-Hydroxysäure hydrolysiert, welche eine starke inhibitorische Wirkung gegenüber der HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Reduktase) besitzt. Dieses Enzym katalysiert die Umsetzung von HMG-CoA zu Mevalonat, einem frühen und geschwindigkeitsbegrenzenden Schritt in der Biosynthese des Cholesterins.
Cholib
Cholib enthält Fenofibrat und Simvastatin, welche unterschiedliche Wirkungsweisen besitzen (siehe oben).
Pharmakodynamische Wirkungen
Fenofibrat
Studien mit Fenofibrat zu Lipoprotein-Fraktionen zeigen Verringerungen der LDL-C- und VLDL-C-Spiegel. Die HDL-C-Spiegel steigen häufig an. Die LDL- und VLDL-Triglyzeride werden gesenkt. Die Gesamtwirkung ist ein Rückgang des Verhältnisses von Very-Low- und Low-Density-Lipoproteinen zu High-Density-Lipoproteinen.
Fenofibrat hat eine urikosurische Wirkung mit einer Verringerung der Harnsäurespiegel um circa 25 %.
Simvastatin
Es wurde gezeigt, dass Simvastatin sowohl normale als auch erhöhte LDL-C-Konzentrationen senken kann. LDL wird aus dem Very-Low-Density-Lipoprotein (VLDL) gebildet und vorrangig durch den hochaffinen LDL-Rezeptor abgebaut. Der Mechanismus hinter der LDL-senkenden Wirkung von Simvastatin umfasst möglicherweise sowohl die Reduktion der Konzentration an VLDL-Cholesterin (VLDL-C) als auch die Induktion des LDL-Rezeptors, was zu einer verringerten Produktion und einem gesteigerten Abbau von LDL-C führt. Auch die Konzentration an Apolipoprotein B fällt während der Behandlung mit Simvastatin erheblich. Darüber hinaus bewirkt Simvastatin auch einen moderaten Anstieg des HDL-C und eine moderate Abnahme der Plasmatriglyzeride. Durch diese Veränderungen verringert sich das Verhältnis von Gesamtcholesterin (GC) zu HDL-Cholesterin und von LDL-Cholesterin zu HDL-Cholesterin.
Cholib
Die jeweiligen Wirkungen von Simvastatin und Fenofibrat ergänzen sich.
Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Cholib
Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms wurden vier Pivotalstudien durchgeführt. Insgesamt 7.583 Studienteilnehmer mit gemischter Dyslipidämie traten in eine 6-wöchige Statin-Einleitungsphase ein. Von diesen Studienteilnehmern wurden 2.474 Teilnehmer randomisiert einer 24-wöchigen Behandlung zugewiesen; 1.237 Teilnehmer erhielten eine Kombinationstherapie aus Fenofibrat und Simvastatin und 1.230 Teilnehmer erhielten eine Statin-Monotherapie, alle jeweils am Abend angewendet.
Verwendete Statine und Dosierungen:

		Woche 0 bis Woche 12		***Woche 12 bis Woche 24***	
Studie	6-wöchige Statin-Einleitung	Statin-Monotherapie	Fenofibrat/ Simvastatin in Kombination	Statin-Monotherapie	Fenofibrat/ Simvastatin in Kombination
0501	Simvastatin 20 mg	Simvastatin 40 mg	Simvastatin 20 mg	Simvastatin 40 mg	Simvastatin 40 mg

0502	Simvastatin 40 mg	Simvastatin 40 mg	Simvastatin 40 mg	Simvastatin 40 mg	Simvastatin 40 mg
0503	Atorvastatin 10 mg	Atorvastatin 10 mg	Simvastatin 20 mg	Atorvastatin 20 mg	Simvastatin 40 mg
0504	Pravastatin 40 mg	Pravastatin 40 mg	Simvastatin 20 mg	Pravastatin 40 mg	Simvastatin 40 mg

Cholib 145/40

Die Studie 0502 untersuchte eine konstante Dosierung der Kombination aus Fenofibrat und Simvastatin gegenüber einer Statin-Vergleichssubstanz über die 24-wöchige doppelblinde Phase. Der primäre Wirksamkeitsparameter war die Überlegenheit der Kombination aus 145 mg Fenofibrat und 40 mg Simvastatin gegenüber 40 mg Simvastatin allein im Hinblick auf die Abnahme der Triglyzeride (TG) und des LDL-C und den Anstieg des HDL-C in Woche 12.

Sowohl nach 12 Wochen als auch nach 24 Wochen war die Kombination aus Fenofibrat 145 mg und Simvastatin 40 mg (F145/S40) der alleinigen Anwendung von Simvastatin 40 mg (S40) hinsichtlich der Abnahme von TG und dem Anstieg von HDL-C überlegen.

Eine Überlegenheit in der Reduktion des LDL-C konnte für die Kombination F145/S40 im Vergleich zu S40 nur in Woche 24 gezeigt werden, beginnend mit einer statistisch nicht signifikanten zusätzlichen Reduktion des LDL-C um 1,2 % in Woche 12 bis zur statistisch signifikanten Verringerung um 7,2 % in Woche 24.

Prozentuale Veränderung von TG, LDL-C und HDL-C von Studienbeginn bis Woche 12 und 24 Gesamtgruppe der Probanden (Full Analysis Set)				
Lipidparameter	***Feno 145 + Simva 40 (n = 221)***	***Simva 40 (n = 219)***	***Therapievergleich****	***p-Wert***
Nach 12 Wochen	***Veränderung Mittelwert (SA) in %***			
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
Nach 24 Wochen	***Veränderung Mittelwert (SA) in %***			
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

* Der Therapievergleich besteht in der Darstellung des Unterschieds zwischen den LS-Mittelwerten für Feno 145 + Simva 40 und Simva 40 sowie den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen.

Die Auswirkungen auf die relevanten biologischen Parameter nach 24 Wochen sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Die Kombination F145/S40 war bei allen Parametern, mit Ausnahme des Anstiegs von Apo AI, statistisch signifikant überlegen.

Kovarianzanalyse (ANCOVA) der prozentualen Veränderung von GC, Nicht-HDL-C, Apo AI, Apo B, Apo B/Apo AI und Fibrinogen von Studienbeginn bis Woche 24 – Gesamtgruppe der Probanden (Full Analysis Set)					
Parameter	***Behandlungsgruppe***	***N***	***Mittelwerte (SA)****	***Therapievergleich****	***p-Wert***
GC (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
Nicht-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 + Simva 40 Simva 40	204 194	-2,95 (21,88) 6,04 (26,29)	-9,26 (-13,70; -4,82)	<0,001
Apo B/Apo AI	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	204 194	-4,93 (41,66) 3,08 (26,85)	-8,29 (-15,18; -1,39)	0,019
Fibrinogen* ***(g/l)***	Feno 145 + Simva 40 Simva 40	202 192	-29 (0,04) 0,01 (0,05)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001

* Der Therapievergleich besteht in der Darstellung des Unterschieds zwischen den LS-Mittelwerten für Feno 145 + Simva 40 und Simva 40 sowie den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen. LS: Least Squares; SA: Standardabweichung

Cholib 145/20

Die Studie 0501 untersuchte zwei verschiedene Dosierungen der Kombination aus Fenofibrat und Simvastatin gegenüber Simvastatin 40 mg über eine doppelblinde Phase von 24 Wochen. Der primäre Wirksamkeitsparameter war die Überlegenheit der Kombination Fenofibrat 145 mg und Simvastatin 20 mg im Vergleich zu Simvastatin 40 mg in Bezug auf die TG-Abnahme und den HDL-C-Anstieg sowie die Nichtunterlegenheit bei der LDL-C-Abnahme in Woche 12.

Prozentuale Veränderung von Studienbeginn bis Woche 12 Gesamtgruppe der Probanden (Full Analysis Set)				
Parameter	***Feno 145 + Simva 20 (n = 493) Mittelwert (SA)***	***Simva 40 (n = 505) Mittelwert (SA)***	***Therapievergleich****	***p-Wert***
TG (mmol/l)	-28,20 (37,31)	-4,60 (40,92)	-26,47 (-30,0; -22,78)	<0,001
LDL-C (mmol/l)	-5,64 (23,03)	-10,51 (22,98)	4,75 (2,0; 7,51)	NA
HDL-C (mmol/l)	7,32 (15,84)	1,64 (15,76)	5,76 (3,88; 7,65)	<0,001
GC (mmol/l)	-6,00 (15,98)	-7,56 (15,77)	1,49 (-0,41; 3,38)	0,123
Nicht-HDL-C (mmol/l)	-9,79 (21,32)	-9,79 (20,14)	-0,11 (-2,61; 2,39)	0,931
Apo AI (g/l)	3,97 (13,15)	0,94 (13,03)	2,98 (1,42; 4,55)	<0,001
Apo B (g/l)	-6,52 (21,12)	-7,97 (17,98)	1,22 (-1,19; 3,63)	0,320
Apo B/Apo AI	-8,49 (24,42)	-7,94 (18,96)	-0,73 (-3,44; 1,97)	0,595
Fibrinogen (g/l)	-0,31 (0,70)	-0,02 (0,70)	-0,32 (-0,40; -0,24)	< 0,001

* Therapievergleich: Unterschied zwischen den LS-Mittelwerten für Feno 145 + Simva 20 und Simva 40 sowie den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen

Nach den ersten 12 Wochen der Behandlung war die Kombination aus 145 mg Fenofibrat und 20 mg Simvastatin der Vergleichssubstanz 40 mg Simvastatin hinsichtlich der Parameter TG-Reduktion und HDL-C-Anstieg überlegen. Das Nichtunterlegenheitskriterium für LDL-C konnte jedoch nicht erreicht werden. Die Kombination aus 145 mg Fenofibrat und 20 mg Simvastatin zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit bei dem Anstieg von Apo AI und der Abnahme von Fibrinogen im Vergleich zu Simvastatin 40 mg allein.

Unterstützende Studie

Bei der Lipidstudie Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit 5.518 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die zusätzlich zu Simvastatin mit Fenofibrat behandelt wurden. Die Kombinationstherapie aus Fenofibrat und Simvastatin zeigte keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie bei dem zusammengesetzten primären Outcome aus nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod (Hazard Ratio [HR] 0,92; 95%-KI 0,79-1,08; p = 0,32; absolute Risikoreduktion 0,74 %). In der vorher festgelegten Subgruppe mit Dyslipidämie-Patienten, definiert als die Teilnehmer im untersten Tertil bei HDL-C (≤ 34 mg/dl oder 0,88 mmol/l) und dem höchsten Tertil bei TG (≥ 204 mg/dl oder 2,3 mmol/l) bei Studienbeginn, demonstrierte die Behandlung aus Fenofibrat plus Simvastatin eine relative Reduktion von 31 %, verglichen mit der Simvastatin-Monotherapie, bei dem zusammengesetzten primären Outcome (Hazard Ratio [HR] 0,69; 95%-KI 0,49-0,97; p = 0,03; absolute Risikoreduktion 4,95 %).

Eine weitere, vorher festgelegte Subgruppenanalyse ermittelte eine statistisch signifikante geschlechtsspezifische Wechselwirkung (p = 0,01), die auf einen möglichen Nutzen der Kombinationsbehandlung beim Mann hinweist (p = 0,037), aber auf ein potenziell höheres Risiko für den primären Outcome bei Frauen unter Behandlung mit der Kombinationstherapie im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie (p = 0,069). Dies wurde nicht in der zuvor genannten Patientensubgruppe mit Dyslipidämie beobachtet, allerdings lagen hier ebenfalls keine klaren Belege für einen Nutzen bei Dyslipidämie-Patientinnen vor, die mit Fenofibrat plus Simvastatin behandelt wurden. Eine mögliche nachteilige Wirkung in dieser Subgruppe konnte nicht ausgeschlossen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cholib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der kombinierten Hyperlipidämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das Verhältnis der geometrischen Mittel und das 90%-KI für den Vergleich von AUC, AUC(0-t) und C_{max} für Fenofibrinsäure, Simvastatin und Simvastatinsäure der Festdosiskombination Cholib 145 mg/40 mg und der begleitenden Verabreichung der separaten Tabletten mit Fenofibrat 145 mg und Simvastatin 40 mg, wie im klinischen Entwicklungsprogramm verwendet, lagen innerhalb des 80-125%-Bioäquivalenzintervalls.

Resorption

Die Plasma-Spitzenkonzentrationen (C_{max}) von Fenofibrat wurden innerhalb von 2 bis 4 Stunden nach der oralen Anwendung erreicht. Bei der kontinuierlichen Behandlung sind die Plasmakonzentrationen bei jedem Individuum stabil.

Fenofibrat ist wasserunlöslich und muss zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um die Resorption zu erleichtern. Die Verwendung von mikronisiertem Fenofibrat und NanoCrystal® Technologie für die Formulierung der Tablette mit Fenofibrat 145 mg verbessert die Resorption.

Entgegen den vorherigen Fenofibrat-Formulierungen ist die Plasma-Spitzenkonzentration und die Gesamtexposition gegenüber dieser Formulierung unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Eine Studie zu den Auswirkungen von Nahrung, bei welcher diese Formulierung der Tabletten mit Fenofibrat 145 mg an normalgesunde männliche und weibliche Probanden im Nüchternzustand und zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit angewendet wurde, deutete darauf hin, dass die Exposition (AUC und C_{max}) gegenüber der Fenofibrinsäure nicht durch Nahrung beeinflusst wird. Somit kann das Fenofibrat von Cholib

ohne Rücksicht auf die Mahlzeiten eingenommen werden.
Kinetikstudien nach der Anwendung einer Einmaldosis und bei kontinuierlicher Behandlung zeigten, dass es zu keiner Akkumulation des Arzneimittels kommt.
Simvastatin ist ein inaktives Lacton, welches in vivo leicht zu der entsprechenden Beta-Hydroxysäure hydrolysiert wird, einem starken Inhibitor der HMG-CoA-Reduktase. Die Hydrolyse findet hauptsächlich in der Leber statt. Die Hydrolyserate im menschlichen Plasma ist sehr gering.
Simvastatin wird gut resorbiert und erfährt eine ausgeprägte First-Pass-Extraktion durch die Leber. Dabei ist die Extraktion in der Leber vom hepatischen Blutfluss abhängig. Die Leber ist der primäre Wirkort der aktiven Form. Die Verfügbarkeit der Beta-Hydroxysäure im Systemkreislauf betrug nach einer oralen Anwendung von Simvastatin weniger als 5 % der Dosis. Die Plasma-Spitzenkonzentration des aktiven Inhibitors wird innerhalb von circa 1–2 Stunden nach der Gabe von Simvastatin erreicht. Die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung wirkt sich nicht auf die Resorption aus.
Untersuchungen zur Pharmakokinetik der Einzel- und Mehrfachanwendung von Simvastatin zeigten keine Akkumulation des Arzneimittels nach Mehrfachanwendung.

Verteilung

Fenofibrinsäure ist stark an Plasmaalbumin gebunden (mehr als 99 %). Die Proteinbindung von Simvastatin und seinem aktiven Metaboliten beträgt mehr als 95 %.

Biotransformation und Elimination

Nach oraler Anwendung wird Fenofibrat rasch durch Esterasen zur Fenofibrinsäure, dem aktiven Metaboliten, hydrolysiert. Es lässt sich kein unverändertes Fenofibrat im Plasma nachweisen. Fenofibrat ist zudem kein Substrat von CYP 3A4. Es ist kein hepatischer mikrosomaler Metabolismus beteiligt.
Das Arzneimittel wird hauptsächlich in den Harn ausgeschieden. Die Elimination erfolgt praktisch vollständig innerhalb von 6 Tagen. Fenofibrat wird hauptsächlich in Form von Fenofibrinsäure und seinem Glucuronid-Konjugat ausgeschieden. Bei älteren Patienten ist die apparente Gesamtplasmaclearance der Fenofibrinsäure nicht verändert.
Kinetikstudien nach der Anwendung einer Einmaldosis und bei kontinuierlicher Behandlung zeigten, dass es zu keiner Akkumulation des Arzneimittels kommt. Fenofibrinsäure wird durch Hämodialyse nicht aus dem Körper entfernt.
Mittlere Plasmahalbwertzeit: Die Eliminationshalbwertzeit der Fenofibrinsäure aus dem Plasma beträgt circa 20 Stunden.
Simvastatin ist ein Substrat des CYP 3A4. Simvastatin wird aktiv über den Transporter OATP1B1 in die Hepatozyten aufgenommen. Die im menschlichen Plasma vorliegenden Hauptmetaboliten von Simvastatin sind die Beta-Hydroxysäure und vier weitere aktive Metaboliten. Nach oraler Anwendung von radioaktivem Simvastatin an den Menschen wurde die Radioaktivität innerhalb von 96 Stunden zu 13 % in den Harn und zu 60 % in den Stuhl ausgeschieden. Die aus dem Stuhl wiedergewonnene Menge entspricht den Äquivalenten des resorbierten und in die Galle ausgeschiedenen Arzneimittels sowie dem nicht resorbierten Arzneimittel. Nach einer intravenösen Injektion des Beta-Hydroxysäure-Metaboliten betrug dessen Halbwertzeit durchschnittlich 1,9 Stunden. Lediglich eine Menge von durchschnittlich 0,3 % der intravenösen Dosis wurde als Inhibitor in den Harn ausgeschieden.
Die Auswirkungen der wiederholten Anwendung von Fenofibrat auf die Pharmakokinetik von Simvastatin bei Einmal- oder Mehrfachanwendung wurden in zwei kleinen Studien (n = 12) und im Anschluss in einer größeren Studie (n = 85) an gesunden Probanden untersucht.
In einer Studie war die AUC von Simvastatinsäure (SVA), einem wichtigen aktiven Metaboliten von Simvastatin, um 42 % (90%-KI 24 %-56 %) verringert, wenn eine Einmalanwendung von 40 mg Simvastatin zusammen mit der wiederholten Anwendung von Fenofibrat 160 mg erfolgte. In der anderen Studie (Bergman et al., 2004) führte die Mehrfachanwendung von sowohl 80 mg Simvastatin als auch 160 mg Fenofibrat zu einer Verringerung der AUC von SVA um 36 % (90%-KI 30 %-42 %). In der größeren Studie wurde eine Reduktion der AUC von SVA um 21 % (90%-KI 14 %-27 %) beobachtet, wenn Simvastatin 40 mg und Fenofibrat 145 mg wiederholt zusammen am Abend angewendet wurden. Dies unterschied sich nicht signifikant von der Verringerung der Simvastatinsäure-AUC um 29 % (90%-KI 22 %-35 %) bei kombinierter Anwendung mit einem Abstand von 12 Stunden: Simvastatin 40 mg am Abend und Fenofibrat 145 mg am Morgen.
Ob Fenofibrat eine Wirkung auf andere aktive Metaboliten von Simvastatin hat, wurde nicht untersucht.
Der genaue Mechanismus hinter dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Die verfügbaren klinischen Daten haben keinen signifikanteren Unterschied bei der Reduktion des LDL-C gegenüber der LDL-C-Kontrolle durch eine Simvastatin-Monotherapie zu Beginn der Behandlung gezeigt.
Die wiederholte Anwendung von 40 mg oder 80 mg Simvastatin, die höchste zugelassene Dosis, wirkte sich nicht auf die Plasmakonzentrationen der Fenofibrinsäure unter steady-state-Bedingungen aus.

Spezielle Bevölkerungsgruppen

Träger des c.521T>C Allels des SLCO1B1-Gens haben eine niedrigere OATP1B1-Aktivität. Die mittlere Exposition (AUC) des aktiven Hauptmetaboliten, Simvastatinsäure, liegt bei heterozygoten Trägern (CT) des C-Allels, relativ zu der von Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT), bei 120 % und bei homozygoten (CC) Trägern bei 221 %. Das C-Allel hat in der europäischen Bevölkerung eine Häufigkeit von 18 %. Bei Patienten mit SLCO1B1-Polymorphismus besteht ein Risiko für eine verstärkte Simvastatin-Exposition, welche

zu einem erhöhten Rhabdomyolyse-Risiko führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine präklinischen Studien zu der Festdosiskombination Cholib durchgeführt.

Fenofibrat

Studien zur akuten Toxizität haben keine relevanten Informationen zur spezifischen Toxizität von Fenofibrat erbracht.

In einer 3-monatigen, nicht klinischen Studie zur oralen Anwendung von Fenofibrinsäure, dem aktiven Metaboliten von Fenofibrat, an Rattenspezies zeigte sich eine Skelettmuskeltoxizität (insbesondere bei Muskeln mit vielen Typ-1-Muskelfasern bzw. langsamen oxidativen Fasern) und eine Degeneration des Herzens, eine Anämie und eine Verringerung des Körpergewichts, und zwar bei Expositionen von mindestens dem 50-Fachen der humanen Exposition mit Skeletttoxizität und mehr als dem 15-Fachen der Exposition mit Toxizität am Herzmuskel.

Reversible Ulzera und Erosionen im Gastrointestinaltrakt traten bei Hunden auf, die über 3 Monate Expositionen ausgesetzt wurden, die circa dem 7-Fachen der humantherapeutischen Exposition (AUC) entsprachen.

Studien zur Mutagenität von Fenofibrat fielen negativ aus.

Bei Ratten und Mäusen wurden in Karzinogenitätsstudien Lebertumoren gefunden, die auf die Peroxisomenproliferation zurückzuführen sind. Diese Veränderungen sind spezifisch für Nager und wurden bei anderen Spezies und vergleichbaren Dosisstufen nicht beobachtet. Dies hat keine Relevanz für die therapeutische Anwendung beim Menschen.

Studien in Mäusen, Ratten und Kaninchen zeigten keine teratogenen Wirkungen auf. Embryotoxische Wirkungen wurden bei Dosen im Bereich der maternalen Toxizität beobachtet. Bei hohen Dosen zeigten sich eine Verlängerung der Trächtigkeitsdauer und Schwierigkeiten bei der Geburt.

In nicht klinischen Studien zur Reproduktionstoxizität mit Fenofibrat wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität ermittelt. Bei Studien zur Toxizität mit wiederholter Anwendung von Fenofibrinsäure in jungen Hunden wurden jedoch reversible Hypospermie, testikuläre Vakuolisierung sowie unreife Ovarien beobachtet.

Simvastatin

Basierend auf den konventionellen tierexperimentellen Studien zur Pharmakodynamik, Toxizität bei wiederholter Anwendung, Gentoxizität und Karzinogenität bestehen keine weiteren Risiken für den Patienten, als die durch den pharmakologischen Wirkmechanismus zu erwartenden. In den maximal tolerierbaren Dosen bei der Ratte als auch dem Kaninchen hatte Simvastatin keine fetalen Missbildungen zur Folge und zeigte keine Auswirkungen auf die Fertilität, Reproduktionsfunktion oder die neonatale Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Buthylhydroxyanisol (E 320)
Lactose-Monohydrat
Natriumdodecylsulfat
Maisstärke
Docusat-Natrium
Sucrose
Citronensäure-Monohydrat (E 330)
Hypromellose (E 464)
Crospovidon (E 1202)
Magnesiumstearat (E 572)
Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet (bestehend aus mikrokristalliner Cellulose und hochdispersem Siliciumdioxid)
Ascorbinsäure (E 300)

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Titandioxid (E 171)
Talkum (E 553b)
Entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E 322)
Xanthangummi (E 415)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/Alu-Blisterpackungen
Packungsgrößen: 10, 30 und 90 Filmtabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

BGP Products Ltd
Abbot House
Vanwall Business Park
Vanwall Road
Maidenhead SL6 4XE
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

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

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

26. August 2013

10. Stand der Information

April 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.