

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Simvacor, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Simvacor, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Simvacor, 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg, 20 mg või 40 mg simvastatiini.
INN. *Simvastatinum*

Tedaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

10 mg: helepunase kattega ovaalsed sälgustatud kumerad tabletid, mille ühele küljele on kantud kood SIM 10. Tableti mõõtmed on ligikaudu 9,8 mm x 5 mm.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

20 mg: oranžid, ovaalsed, kaksikkumerad, mõlemalt poolt sälgustatud, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud 20. Tableti mõõtmed on 8,5 ±0,3 mm x 5,0 ±0,3 mm.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

40 mg: punakaspruunid, ovaalsed, kaksikkumerad, mõlemalt poolt sälgustatud, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud 40. Tableti mõõtmed on 11,5 ±0,3 mm x 6,0 ±0,3 mm.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hüperkolesteroleemia

Primaarse hüperkolesteroleemia või segatüüpi düslipideemia ravi täiendavalt dieedile, kui dieedi muutused ja teised mittefarmakoloogilised meetmed (nt kehaline koormus, kehakaalu vähendamine) ei ole andnud soovitud tulemust.

Homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia ravi täiendavalt dieedile ja vereliipiidide sisaldust vähendavatele teistele ravimeetmetele (nt LDL-aferees) või kui need meetmed ei sobi.

Kardiovaskulaarne preventatsioon

Kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse vähendamine väljendunud aterosklerootilise kardiovaskulaarhaiguse või suhkurtõvega patsientidel, kellel on kolesterooli tase normaalne või

suurenenud, täiendavalt teiste riskifaktorite vähendamisele ja muule kardioprotektiivsele ravile (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annuste vahemik on 5...80 mg simvastatiini ööpäevas, mida manustatakse suukaudselt ühe annusena öhtul. Vajaduse korral võib annust kohandada mitte sagedamini kui 4-nädalaste intervallidega maksimaalse annuseni 80 mg ööpäevas ühe annusena öhtul. 80 mg annus on soovitatav ainult raske hüperkolesteroleemia ja kardiovaskulaarsete tüsistuste suure riskiga patsientidel ning neil, kes ei ole väiksemate annustega saavutanud ravieesmärke ja kui oodatav kasu ületab võimalikud riskid (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Simvastatiini õhukese polümeerikattega tablette tuleb manustada koos veega. Tablette tohib võtta nii enne kui pärast sööki.

Hüperkolesteroleemia

Enne ravi alustamist simvastatiiniga peab patsient üle minema kolesteroolisisaldust vähendavale dieedile ning see dieet peab jätkuma kogu ravi jooksul. Algannus on tavaliselt 10...20 mg ööpäevas, mis manustatakse öhtul ühe korraga.

Patsientidel, kes vajavad suuremat LDL-kolesterooli vähendamist (üle 45%), võib ravi alustada 20...40 mg ööpäevas, mida manustatakse üksikannusena öhtul. Annust võib kohandada eelpool toodud juhise kohaselt.

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

Kontrollitud kliinilise uuringu tulemustele tuginedes on soovitatav annus 40 mg ööpäevas, öhtuti. Neil haigetel tuleb simvastatiini kasutada lisaravimina teiste lipiidide plasmasisaldust vähendavate ravivõtete kõrval (nt LDL-aferees) või juhul, kui neid ravivõtteid ei saa rakendada.

Patsientidel, kes võtavad koos simvastatiiniga lomitapiidi, ei tohi simvastatiini annus ületada 40 mg ööpäevas (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5).

Kardiovaskulaarne preventatsioon

Südame isheemiatõve (hüperlipideemiaga või ilma) suure riskiga patsientidel on tavaline algannus 20...40 mg ööpäevas 1 annusena öhtul. Medikamentoosset ravi võib alustada samal ajal koos dieedi ja kehalise koormusega. Annust võib kohandada eelpool toodud juhise kohaselt.

Kaasnev ravi

Simvastatiin on efektiivne nii üksikuna kui ka koos sapphappeid siduvate vaikudega (kolestüramiini ja kolestipooliga). Ravimit tuleb manustada rohkem kui 2 tundi enne või rohkem kui 4 tundi pärast sapphapete sekvestrandi manustamist.

Simvastatiiniga samaaegselt fibraate (v.a gemfibrosiili) (vt lõik 4.3) või fenofibraati manustavatel patsientidel ei tohi simvastatiini annus ületada 10 mg ööpäevas. Simvastatiiniga samaaegselt amiodarooni, amlodipiini, verapamiili, diltiaseemi, elbasviiri või grasopreviiri sisaldavaid ravimeid manustavatel patsientidel ei tohi simvastatiini annus ületada 20 mg ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Neerufunktsiooni kahjustus

Mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel annuse vähendamine ei ole tavaliselt vajalik. Raske neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) tuleb üle 10 mg ööpäevaseid annuseid hoolikalt kaaluda ning suurema annuse vajaduse korral tuleb ravi alustada ettevaatlikult.

Kasutamine eakatel

Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.

Lapsed

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastele ja noorukitele (poistel puberteedi aste Tanneri skaala järgi II või üle selle; tüdrukutel vähemalt üks aasta pärast menstruatsioonide algust; vanus 10...17 aastat) soovitatav tavaline algannus on 10 mg üks kord ööpäevas, mida manustatakse õhtul. Enne ravi alustamist simvastatiiniga peavad lapsed ja noorukid olema standardsel kolesteroolisisaldust vähendaval dieedil ning jääma sellele dieedile ka ravi ajal simvastatiiniga.

Soovitatav annusevahemik on 10...40 mg ööpäevas; maksimaalne soovitatav annus on 40 mg ööpäevas.

Annused tuleb määrata individuaalselt laste ravijuhistes sisalduva soovitatava ravieesmärgi alusel (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Annust tohib kohandada nelja või enama nädala järel.

Simvastatiini kasutamise kogemus puberteedieelses eas lastel on piiratud.

Manustamisviis

Simvacor'i manustatakse suukaudselt. Simvacor'i võib manustada üksikannusena õhtul.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Aktiivne maksahaigus või teadmata põhjustel transaminaaside aktiivsuse püsiv tõus vereseerumis.
- Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).
- Samaaegne ravi tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (ained, mis suurendavad AUC-i ligikaudu 5 korda või enam) (nt itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool, HIV proteaasi inhibiitorid (nt nelfinaviir), botsepreviir, telapreviir, erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin ja nefasodoon ning kobitsistaati sisaldavate ravimitega) (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- Samaaegne kasutamine koos gemfibrosiili, tsüklosporiini või danasooliga (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel samaaegne kasutamine lomitapiidiga, kui simvastatiini annus on > 40 mg (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Müopaatia/rabdomüolüüs

Sarnaselt teistele HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritele võib ka simvastatiin põhjustada müopaatiat, mille sümptomiteks on lihasvalu, -hellus või -nõrkus ning millega kaasneb kreatiinkinaasi (CK) plasmataseme tõus normi ülemisest piirist 10 korda suuremaks. Mõnikord väljendub müopaatia rabdomüolüüsina, müoglobiinuuriale sekundaarselt võib tekkida äge neerupuudulikkus. Väga harva on kirjeldatud surmajuhte.

Müopaatia risk suureneb, kui HMG-CoA reduktaasi inhibiitori sisaldus plasmas on suur (st simvastatiini ja simvastatiinhappe plasmatasemete tõus), mis võib olla osaliselt tingitud koostoimetest ravimitega, mis takistavad simvastatiini metabolismi ja/või transpordiradasid (vt lõik 4.5).

Sarnaselt teistele HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritele on müopaatia/rabdomüolüüsi risk annusest sõltuv.

Kliinilise uuringu andmebaasi järgi, mis hõlmab simvastatiiniga ravitud 41 413 patsienti, kellest 24 747 patsienti (ligikaudu 60%) osalesid uuringutes, kus keskmine järelkontrolli kestus oli vähemalt 4 aastat, oli müopaatia esinemissagedus ligikaudu 0,03% 20 mg, 0,08% 40 mg ja 0,61% 80 mg kasutamisel ööpäevas.

Nendes uuringutes jälgiti patsiente hoolikalt ja mõned koostoimeid põhjustavad ravimid jäeti välja.

Kliinilises uuringus, kus müokardiinfarkti anamneesiga patsiente raviti simvastatiiniga annuses 80 mg ööpäevas (keskmise järelkontrolli kestus 6,7 aastat), oli müopaatia esinemissagedus ligikaudu 1,0% võrreldes 0,02%-ga patsientidel, kes said 20 mg ööpäevas. Ligikaudu pooled nendest müopaatia juhtudest ilmnesis esimesel raviaastal. Müopaatia esinemissagedus igal järgneval raviaastal oli ligikaudu 0,1% (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Müopaatia tekkerisk on suurem patsientidel, kes saavad simvastatiini 80 mg võrreldes teiste statiinil põhinevate ravimeetoditega, millel on sarnane lipoproteiin-kolesterooli (LDL-C) langetav toime. Seega peaks simvastatiin 80 mg annust kasutama ainult patsientidel, kellel on tõsine hüperkolesteroleemia või suur risk kardiovaskulaarsete komplikatsioonide tekkeks ja kes ei ole saavutanud ravivastust väiksemate annustega ning kui oodatav kasu ületab võimalikud riskid. Patsientidel, kes saavad simvastatiini 80 mg annust ja kellel on vaja lisaks ravimeid, mis omavad simvastatiiniga koostoimet, tuleks kasutada simvastatiini väiksemaid annuseid või alternatiivset statiinil põhinevat ravi, millel on väiksem koostoime võimalus (vt allpool „Meetmed ravimite koostoimetest tingitud müopaatiariski vähendamiseks“ ja lõigud 4.2, 4.3 ja 4.5).

Ühes kliinilises uuringus, kus kardiovaskulaarse haiguse suure riskiga patsiente raviti simvastatiiniga 40 mg/ööpäevas (jälgimisperioodi mediaan 3,9 aastat), oli müopaatia esinemissagedus mittehiinlastest patsientidel (n = 7367) ligikaudu 0,05%, hiinlastest patsientidel (n = 5468) aga 0,24%. Kuigi selles uuringus olid ainsaks hinnatud Aasia rahvaks hiinlased, tuleb simvastatiini määramisel asiaatidest patsientidele olla ettevaatlik ja kasutada väikseimat vajalikku annust.

Transportvalkude funktsiooni vähenemine

Maksa OATP transportvalkude vähenenud funktsioon võib suurendada simvastatiini süsteemset ekspositsiooni ja müopaatia ning rabdomüolüüsi tekkeriski. Vähenenud funktsioon võib esineda koostoimet omavate ravimite (nt tsüklosporiin) inhibeerimise tulemusena või patsientidel, kes kannavad SLCO1B1 c.521T>C genotüüpi.

Patsientidel, kes kannavad SLCO1B1 geeni alleeli (c.521T>C), mis kodeerib vähem aktiivset OATP1B1 valku, on suurenenud simvastatiini süsteemne ekspositsioon ja müopaatia tekkerisk. Ilma geneetilise uurimiseta on simvastatiini suure annusega (80 mg) seotud müopaatia tekkerisk üldiselt ligikaudu 1%. SEARCH uuringu tulemuste põhjal on homosügootse C alleeli kandjatel (nimetatakse ka CC-ks), keda ravitakse 80 mg-ga, müopaatia tekkerisk ühe aasta jooksul 15%, samas kui heterosügootse C alleeli kandjatel (CT) on tekkerisk 1,5%. Vastav tekkerisk patsientidel, kellel on kõige levinum genotüüp (TT), on 0,3% (vt lõik 5.2). Võimalusel tuleb kaaluda C alleeli olemasolu kindlaks tegemist osana kasu ja riski hindamisest enne patsientidele 80 mg simvastatiini väljakirjutamist ning vältida suuri annuseid nendel, kellel esineb CC genotüüp. Siiski ei välista selle geeni puudumine müopaatia tekkimise võimalust.

Kreatiinkinaasi sisalduse määramine

Kreatiinkinaasi (CK) sisaldust ei tohi määrata pingelise füüsilise koormuse järgselt või kui esineb muid võimalikke põhjusi CK tõusuks, sest see teeb tulemuse tõlgendamise raskeks. Kui CK sisaldus on juba ravieelselt oluliselt suurenenud (> 5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb teha kordusmõõtmine 5 kuni 7 päeva hiljem, et kontrollida esmalt saadud tulemuse õigsust.

Enne ravi alustamist

Kõiki patsiente, kes alustavad ravi simvastatiiniga või kelle simvastatiini annust suurendatakse, tuleb teavitada müopaatia tekkeriskist ja vajadusest ebaselgel põhjusel tekkinud lihasvalust, –hellusest või –nõrkusest arstile otsekohe teada anda.

Ettevaatus on vajalik nende patsientide ravimisel, kellel on rabdomüolüüsi tekkeks eelsoodumus. Referentsväärtuse kindlakstegemiseks tuleb CK sisaldust määrata enne ravi alustamist järgmistel juhtudel:

- eakatel (vanus > 65 aasta),
- naissoost patsientidel,
- neerukahjustuse korral,
- ravile allumatu hüpotüreooosi korral,
- pärilike lihashäirete esinemisel patsiendi isiklikus või perekonnaanamneesis,
- statiinidest või fibraatidest põhjustatud lihastoksilisuse esinemisel anamneesis,
- alkoholi kuritarvitamisel.

Sellistel juhtudel tuleb kaaluda raviga seotud riske võimaliku ravist saadava kasu suhtes ja soovitatav on haige kliiniline jälgimine. Kui patsiendil on varem esinenud statiinidest või fibraatidest tingitud lihashäireid, siis sama ravimrühma teiste esindajatega tuleb ravi alustada ettevaatlikult. Kui CK väärtus on juba ravieelselt oluliselt suurenenud (> 5 korda üle normi ülemise piiri), ei tohi ravi alustada.

Ravi ajal

Kui patsiendil tekivad statiinravi ajal lihasvalu, -nõrkus või -krambid, tuleb määrata CK sisaldust veres. Kui tugeva füüsilise koormuse puudumisel on väärtused oluliselt suurenenud (> 5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb ravi lõpetada. Kui lihassümptomid on rasked ning tekitavad igapäevaseid vaevusi, tuleb mõelda ravi lõpetamisele ka siis, kui CK sisaldus on < 5 korda üle normi ülemise piiri. Kui kahtlustatakse müopaatiaid ükskõik millisel teisel põhjusel, tuleb samuti ravi lõpetada.

Väga harvadel juhtudel on teatud statiinide tarvitamise ajal või pärast seda teatatud immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseerivast müopaatiaist (IMNM). IMNM-i iseloomustab kliiniliselt püsiv proksimaalsete lihaste nõrkus ja kreatiini kinaasi seerumisisalduse suurenemine, mis püsivad hoolimata statiinravi katkestamisest (vt lõik 4.8).

Kui sümptomid taanduvad ja CK aktiivsus muutub normaalseks, võib kaaluda ravi jätkamist sama statiiniga või ravi alustamist mõne teise statiini väikseima annusega ja hoolika jälgimise tingimustes.

Müopaatia suuremat esinemissagedust on täheldatud patsientidel, kellel on simvastatiini annust suurendatud 80 mg-ni (vt lõik 5.1). Soovitatav on regulaarne CK aktiivsuse määramine, sest see võib aidata avastada subkliinilisi müopaatia juhtusid. Siiski puudub kindlus, et CK aktiivsuse jälgimine hoiab ära müopaatia tekke.

Ravi simvastatiiniga tuleb ajutiselt katkestada mõni päev enne plaanilist ulatuslikku operatsiooni ja kui ootamatult tekib tõsine meditsiinilist või kirurgilist sekkumist vajav seisund.

Võimalused ja vahendid vähendamaks teiste ravimite kasutamisel tekkivatest koostoimetest põhjustatud müopaatiariski (vt lõik 4.5)

Müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkerisk on oluliselt suurenenud, kui simvastatiiniga samaaegselt manustatakse tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid (näiteks itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool, erütromütsiin, HIV proteaasi inhibiitorid (nt nelfinaviir), erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin või nefasodoon) aga ka manustamisel koos gemfibrosiili, tsüklosporiini ja danasooliga (vt lõik 4.3). Nende ravimite kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkerisk on suurenenud ka siis, kui samal ajal kasutatakse teisi fibraate või kui amiodarooni või verapamiili kasutatakse samal ajal simvastatiini suurte annustega (vt lõigud 4.2 ja 4.5). Seega, mis puudutab CYP3A4 inhibiitoreid, on simvastatiini samaaegne manustamine itrakonasooli, ketokonasooli, posakonasooli, vorikonasooli, HIV proteaasi inhibiitorite (nt nelfinaviir), botsepreviiri, telapreviiri, erütromütsiini, klaritromütsiini, telitromütsiini ja nefasodooniga ning kobitsistaati sisaldavate ravimitega vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Kui ravi tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (ained, mis suurendavad AUC-i 5 korda või enam) on vältimatu, tuleb simvastatiini manustamine ravikuuri ajaks katkestada (ja kaaluda alternatiivse statiini kasutamist). Veel enam, ettevaatlik tuleb olla simvastatiini kombineerimisel mõnede vähem tugevate CYP3A4 inhibiitoritega: flukonasool, verapamiil, diltiaseem (vt lõigud 4.2 ja 4.5). Samaaegset greipfruudimahla ja simvastatiini kasutamist tuleb vältida.

Simvastatiini ja gemfibrosiili samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Müopaatia ja rabdomüolüüsi suurenenud tekkeriski tõttu patsientidel, kes manustavad simvastatiini samaaegselt teiste fibraatidega (v.a fenofibraat), ei tohi simvastatiini ööpäevane annus ületada 10 mg (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Fenofibraadi ja simvastatiini samaaegsel määramisel peab olema ettevaatlik, kuna mõlemad ravimid võivad põhjustada müopaatiat ka eraldi manustamisel.

Müopaatia, sh rabdomüolüüsi risk võib suurenedada fusidiinhappe samaaegsel manustamisel koos statiinidega (sh mõnedest surmaga lõppenud juhtudest) (vt lõik 4.5). Simvastatiini ei tohi manustada samal ajal fusidiinhappega või 7 päeva jooksul pärast fusidiinhappe manustamise lõpetamist. Patsientidel, kelle peetakse ravi süsteemse fusidiinhappega hädavajalikuks, peab fusidiinhappe tarvitamise ajal statiinravi katkestama. Seda kombinatsiooni saavatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsist .

Patsientidel, kelle peetakse fusidiinhappe manustamist esmatahtsaks, tuleb statiinravi katkestada kogu fusidiinhapperavi ajaks. Patsientidele tuleb öelda, et nad pöörduksid viivitamatult arsti poole, kui nad kogevad mis tahes lihasnõrkuse, -valu või -helluse sümptomeid.

Statiinravi võib uuesti alustada seitse päeva pärast viimase fusidiinhappe annuse manustamist.

Erandid juhtudel, kui on vajalik pikemaajaline fusidiinhappe manustamine (nt tõsiste infektsioonide raviks), tuleb simvastatiini ja fusidiinhappe samaaegse manustamise vajadust kaaluda ainult iga juhtumi korral eraldi ning teostada hoolika meditsiinilise järelevalve all.

Tuleb vältida simvastatiini > 20 mg annuste ja amiodarooni, amlodipiini, verapamiili või diltiaseemi samaaegset kasutamist.

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel võib simvastatiini ja lomitapiidi samaaegne kasutamine rabdomüolüüsi riski suurendada, Neil patsientidel peab vältima lomitapiidi ning simvastatiini annuste, mis on suuremad kui 40 mg päevas, koostarvitamist (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.5).

Patsientidel, kes kasutavad teisi ravimeid, millel on mõõdukas CYP3A4 inhibeeriv toime terapeutiliste annuste ja simvastatiini samaaegse kasutamise korral, eriti kui simvastatiini annused on suuremad, võib olla müopaatia suurenenud tekkerisk. Simvastatiini samaaegsel manustamisel mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (ained, mis suurendavad AUC-i ligikaudu 2–5 korda) võib olla vajalik simvastatiini annuse kohandamine. Teatud mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite puhul, nt diltiaseem, soovitatakse simvastatiini maksimaalset annust 20 mg (vt lõik 4.2).

Simvastatiin on rinnavähi resistentsusvalgu (*Breast Cancer Resistant Protein*, BCRP) väljavoolu transporteri substraat. Samaaegne BCRP inhibeerivate ravimite (nt elbasviir ja grasopreviir) manustamine võib põhjustada simvastatiini plasmakontsentratsiooni suurenemist ja müopaatia suurenenud tekkeriski. Seetõttu võib olla vajalik simvastatiini annust kohandada. Elbasviiri ja grasopreviiri samaaegset manustamist koos simvastatiiniga ei ole uuritud; siiski ei tohi **elbasviiri või grasopreviiri sisaldavaid ravimeid saavatel patsientidel samaaegselt kasutatav simvastatiini annus ületada 20 mg ööpäevas (vt lõik 4.5).**

Harvadel juhtudel on seostatud müopaatia/rabdomüolüüsi tekkimist HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite ja lipiide modifitseerivas annuses (L 1 g/ööpäevas) niatsiini (nikotiinhappe) koosmanustamisel, kumbki neist võib eraldi manustades põhjustada müopaatiat.

Ühes kliinilises uuringus (jälgimisperioodi mediaan 3,9 aastat) koos 10 mg esetimiibiga või ilma selleta 40 mg/ööpäevas simvastatiini saanud kardiovaskulaarse haiguse suure riskiga patsientidel, kellel LDL-C tasemed olid hästi kontrollitud, ei olnud lipiide modifitseerivas annuses (L 1 g/ööpäevas) niatsiini (nikotiinhappe) lisamisest kardiovaskulaarsetele tulemusnäitajatele täiendavat kasu. Seetõttu peavad arstid, kes plaanivad kombinatsioonravi simvastatiini ning niatsiiniga (nikotiinhappega) lipiide modifitseerivas annuses (L 1 g/ööpäevas) või toodetega, mis sisaldavad niatsiini, hoolikalt kaaluma võimalikku kasu ja riske ning hoolikalt jälgima patsiente iga lihasvalu, lihaskrampide või -nõrkuse nähu ja sümptomi tekke suhtes, eriti ravi esimestel kuudel ning emma-kumma ravimi annuse tõstmisel.

Lisaks oli selles uuringus müopaatia esinemissagedus ligikaudu 0,24% hiinlastest patsientidel, kes said 40 mg simvastatiini või 10 mg esetimiibi ja 40 mg simvastatiini kombinatsiooni võrreldes 1,24%-ga hiinlastest patsientidel, kes said 2000 mg modifitseeritud vabaneva nikotiinhappe ja 40 mg laropiprandi kombinatsiooni manustatuna koos 40 mg simvastatiini või 10 mg esetimiibi ja 40 mg simvastatiini kombinatsiooniga. Kuigi selles uuringus olid ainsaks hinnatud Aasia rahvaks hiinlased, ei soovitata asiaatidest patsientidel simvastatiini samaaegset manustamist lipiide modifitseerivas annuses (L 1 g/ööpäevas) niatsiiniga (nikotiinhappega), sest müopaatia esinemissagedus on suurem hiinlastest patsientide kui mittehiinlastest patsientide seas.

Atsipimoksi struktuur on sarnane niatsiinile. Kuigi atsipimoksi ei uuritud, võib lihastega seotud toksiliste toimete risk olla sarnane niatsiiniga.

Daptomütsiin

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (sh simvastatiin) ja daptomütsiini koosmanustamisel on teatatud müopaatia ja/või rabdomüolüüsi juhtudest. HMG-CoA reduktaasi inhibiitori määramisel koos daptomütsiiniga tuleb olla ettevaatlik, sest mõlemad ravimid võivad ka eraldi manustamisel põhjustada müopaatiat ja/või rabdomüolüüsi. Daptomütsiini võtvatel patsientidel tuleb kaaluda simvastatiini manustamise ajutist katkestamist, välja arvatud juhul, kui samaaegse manustamise kasu on suurem kui risk. Daptomütsiini potentsiaalse koostoime kohta HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega (sh simvastatiin) ja jälgimise lisajuhiste kohta lugege daptomütsiini ravimiteabest (vt lõik 4.5).

Toime maksale

Kliinilistes uuringutes on üksikutel simvastatiini kasutanud täiskasvanutel esinenud transaminaaside aktiivsuse püsivat suurenemist vereseerumis (kuni > 3 korra üle normi ülemise piiri). Simvastatiini ravi katkestamisel või ärajätmisel vähenes nendel patsientidel transaminaaside aktiivsus tavaliselt aeglaselt, kuni saavutas ravieelsed väärtused.

Maksafunktsiooni testid on soovitatav teha enne ravi algust ja seejärel siis, kui kliiniliselt näidustatud. Patsientidel, kelle suurendatakse annust 80 mg-ni, tuleb teha täiendav test enne selle annuse määramist, 3 kuud pärast annuse suurendamist 80 mg-ni ja seejärel perioodiliselt (nt kord poolaastas) esimesel raviaastal. Erilist tähelepanu tuleb pöörata patsientidele, kelle plasma transaminaaside aktiivsus tõuseb ravi käigus. Sellisel juhul tuleb testimist otsekohe korrata ning jätkata testimist varasemast sagedamini. Kui transaminaaside aktiivsus suureneb kasvavalt (eriti kui tõus on üle 3 korra normi ülemise piiri ning on püsiv), tuleb simvastatiini manustamine lõpetada.

ALAT (alaniini aminotransferaasi) aktiivsus võib tuleneda lihastest, seega võib ALAT aktiivsuse ja CK samaaegne suurenemine viidata müopaatiale (vt eespool Müopaatia/rabdomüolüüs).

Statiine, sh simvastatiini, võtvatel patsientidel on turustamise ajal teatatud harva letaalsest ja mitteletaalsest maksapuudulikkusest. Kui ravi ajal Simvacor'iga tekib kliiniliste haigustunnustega tõsine

maksakahjustus ja/või hüperbilirubineemia või kollatõbi, siis katkestage kohe ravi. Kui haigusele teist põhjust ei leita, siis ärge taasalustage ravi Simvacor'iga.

Kui patsient tarvitab suurel hulgal alkoholi, tuleb ravimit kasutada ettevaatusega.

Nagu teistegi lipiidide sisaldust vähendavate ravimitega, on ka simvastatiini kasutamisel esinenud transaminaaside aktiivsuse mõõdukat (< 3 korda üle normi ülemise piiri) suurenemist plasmas. Need muutused ilmsesid peagi pärast simvastatiinravi alustamist, olid sageli mööduvad, ei põhjustanud haigusnähte ja ravi lõpetamine ei olnud vajalik.

Suhkurtõbi

On andmeid selle kohta, et statiinid kui ravimite klass võivad mõnedel patsientidel suurendada vere glükoosisisaldust ning väga suure diabeedi tekkeriskiga patsientidel esile kutsuda ravi vajava hüperglükeemia. Samas kaalub selle riski üles statiinide kasutamisest saadav vaskulaarsete riskide vähendamine, mistõttu see ei tohiks olla ravi katkestamise põhjuseks. Vastava riskiga patsiente (vere glükoosisisaldus tühja kõhuga vahemikus 5,6...6,9 mmol/l, KMI > 30 kg/m² kohta, vere triglütseriidide suurenenud sisaldus, hüpertensioon) tuleb riiklike juhiste kohaselt kliiniliselt ja biokeemiliselt hoolikalt jälgida.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Mõnede statiinidega seoses on eelkõige pikaajalise ravi korral kirjeldatud üksikuid interstitsiaalse kopsuhaiguse juhte (vt lõik 4.8). Haigusele võivad viidata muuhulgas düspnoe, mitteproduktiivne köha ning üldseisundi halvenemine (nõrkus, kehakaalu langus ja palavik). Kui patsiendil kahtlustatakse interstitsiaalset kopsuhaigust, tuleb statiinravi lõpetada.

Lapsed

Simvastatiini ohutust ja efektiivsust heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel vanuses 10...17 aastat on hinnatud kontrollitud kliinilises uuringus, kus osalesid teismelised poisid (puberteedi aste Tanneri skaala järgi II või üle selle) ja tüdrukutel, kellel oli menstruatsioonide algusest möödunud vähemalt üks aasta. Simvastatiiniga ravitud patsientidel oli kõrvaltoimete profiil üldjuhul sarnane platseebot saanud patsientidel täheldatuga. **Nendel patsientidel ei ole uuritud 40 mg ületavate annuste kasutamist.** Selles limiteeritud kontrollitud uuringus ei leitud toimet kasvule ega seksuaalsele küpsemisele teismelistel poistel või tüdrukutel või menstruaaltsükli pikkusele tüdrukutel (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.1). Teismelisi tüdrukuid peab nõustama sobivate rasestumisvastaste meetodite kasutamise osas ravi ajal simvastatiiniga (vt lõigud 4.3 ja 4.6). Alla 18-aastastel patsientidel ei ole uuritud ravimi efektiivsust ja ohutust üle 48 nädala kestnud ravi puhul ning pikaajalised toimed kehalisele, intellektuaalsele ja seksuaalsele küpsemisele on teadmata. Simvastatiini kasutamist ei ole uuritud alla 10-aastastel patsientidel ega puberteedieelses eas lastel või tüdrukutel enne menstruatsioonide algust.

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse ja glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Võimalikke koostoimeid HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega võivad soodustada mitmed mehhanismid. Ravimid või taimesed ravimid, mis inhibeerivad teatud ensüüme (nt CYP3A4) ja/või transporterite (nt OATP1B) radasid, võivad suurendada simvastatiini ja simvastatiinhappe kontsentratsioone plasmas ning viia müopaatia/rabdomüolüüsi riski suurenemiseni.

Lugege kõigi samaaegselt kasutatavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtteid, et saada lisateavet võimalikest koostoimetest simvastatiiniga ja/või võimalikust mõjust ensüümidele või transporteritele ning võimalikest juhistest annuste ja raviskeemide kohandamiseks.

Koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Farmakodünaamilised koostoimed

Koostoimed lipiidide sisaldust langetavate ravimitega, mis võivad monoteerapiana tekitada müopaatia (sh rabdomüolüüsi) tekkerisk on suurem, kui ravimit võtta koos fibraatidega. Peale selle esineb farmakokineetiline koostoime gemfibrosiiliga, mille tagajärjel simvastatiini sisaldus seerumis tõuseb (vt allpool *Farmakokineetilised koostoimed* ja lõigud 4.2 ja 4.4). Simvastatiini ja fenofibraadi koos manustamisel ei ole müopaatia tekkerisk suurem kui mõlema ravimi eraldi manustamisel esinevate riskide summa. Teisi fibraate puudutavad andmed ravimiohutuse järelvalve ja farmakokineetika kohta on ebapiisavad. Müopaatia/rabdomüolüüsi harvaesinevaid juhte on seostatud simvastatiini ja lipiide modifitseerivas annuses (≥ 1 g ööpäevas) niatsiini koosmanustamisega (vt lõik 4.4).

Farmakokineetilised koostoimed

Allolevas tabelis on esitatud ravimite manustamise juhised koostoimeid omavatele ainetele (lisateave on antud tekstis; vt ka lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Müopaatia/rabdomüolüüsi riskiga seotud ravimid

Toimeaine	Ravimi määramise soovitus
<p><i>Tugevatoimelised CYP3A4 inhibiitorid:</i></p> <p>Itrakonasool Ketokonasool Posakonasool Vorikonasool Erütromütsiin Klaritromütsiin Telitromütsiin HIV proteaasi inhibiitorid (nt nelfinaviir) Botsepreviir Telapreviir Nefasodoon Kobitsistaat Tsüklosporiin Danasool Gemfibrosiil</p>	<p>Simvastatiiniga koos vastunäidustatud</p>
Teised fibraadid (v.a fenofibraat)	Simvastatiini igapäevane annus ei tohi olla üle 10 mg
Fusidiinhape	Ei soovitata koos simvastatiiniga
Niatsiin (nikotiinhape) (≥ 1 g/ööpäevas)	Asiaatidest patsientidele ei soovitata koos simvastatiiniga
Amiodaroon Verapamiil Diltiaseem Amlodipiin Elbasviir	Simvastatiini igapäevane annus ei tohi olla üle 20 mg

Grasopreviir	
Lomitapiid	Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel mitte ületada simvastatiini annust 40 mg päevas
Daptomütsiin	Tuleb kaaluda simvastatiini manustamise ajutist katkestamist patsientidel, kes võtavad daptomütsiini, välja arvatud juhul, kui samaaegse manustamise kasu on suurem kui risk (vt lõik 4.4).
Greipfruudimahl	Simvastatiini kasutamisel hoiduge greipfruudimahlast

Teiste ravimite toime simvastatiinile

CYP3A4 inhibiitoritega seotud koostoimed

Simvastatiin on tsütokroom P450 3A4 substraat. Tsütokroom P450 3A4 tugevad inhibiitorid suurendavad müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkeriski, suurendades HMG-CoA reduktaasi inhibeerivat aktiivsust simvastatiinravi ajal. Selliste inhibiitorite hulka kuuluvad itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin, HIV proteaasi inhibiitorid (nt nelfinaviir), botsepreviir, telapreviir ja nefasodoon ning kobitsistaati sisaldavad ravimid. Kui samaaegselt võeti itrakonasooli, põhjustas see enam kui 10-kordset simvastatiinhappe kontsentratsiooni tõusu (aktiivne beeta-hüdroksühappe metaboliit). Telitromütsiin põhjustas 11-kordset simvastatiinhappe kontsentratsiooni tõusu.

Seetõttu on samaaegne ravi itrakonasooli, ketokonasooli, posakonasooli, vorikonasooli, HIV proteaasi inhibiitorite (nt nelfinaviir), botsepreviiri, telapreviiri, erütromütsiini, klaritromütsiini, telitromütsiini ja nefasodooniga ja kobitsistaati sisaldavate ravimitega ning ka gemfibrosiili, tsüklosporiini ja danasooliga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui ravi tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (ained, mis suurendavad AUC-i ligikaudu 5 korda ja enam) on vältimatu, tuleb simvastatiinravi selleks ravikuuriks katkestada (ja kaaluda alternatiivse statiini kasutamist). Peale selle on vajalik ettevaatlik olla simvastatiini kombineerimisel teatud nõrgemate CYP3A4 inhibiitoritega, nagu flukonasool, verapamiil või diltiaseem (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Flukonasool

Harvadel juhtudel on seostatud rabdomüolüüsi tekkimist simvastatiini ja flukonasooli koosmanustamisel (vt lõik 4.4).

Tsüklosporiin

Müopaatia/rabdomüolüüsi tekkerisk on suurenenud simvastatiini samaaegsel manustamisel koos tsüklosporiiniga, seega on koosmanustamine tsüklosporiiniga vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Kuigi koostoime mehhanism ei ole täielikult teada, on näidatud, et tsüklosporiin suurendab HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite AUC-i. Simvastatiinhappe AUC-i suurenemine on eeldatavasti osaliselt tingitud CYP3A4 ja/või OATP1B1 inhibeerimisest.

Danasool

Danasooli ja simvastatiini suuremate annuste koos manustamisel on müopaatia ja rabdomüolüüsi risk tõusnud, seega on koosmanustamine danasooliga vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Gemfibrosiil

Gemfibrosiil suurendab simvastatiinhappe AUCi 1,9 korda, tõenäoliselt pärssides konjugeerimist glükuroonhappega ja/või inhibeerides OATP1B1 (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Koosmanustamine gemfibrosiiliga on vastunäidustatud.

Fusidiinhape

Müopaatia, sh rabdomüolüüsi, tekkerisk võib suurenda samaaegsel fusidiinhappe süsteemsel manustamisel koos statiinidega. Selle kombinatsiooni samaaegne manustamine võib põhjustada mõlema aine plasmakontsentratsioonide suurenemise. Selle (farmakodünaamilise või farmakokineetilise või mõlema) koostoime mehhanism on veel teadmata. Seda kombinatsiooni saavatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsist (sh surmaga lõppenud juhtudest). Kui ravi fusidiinhappega on vajalik, tuleb simvastatiinravi katkestada kogu fusidiinhapperavi ajaks (vt lõik 4.4).

Amiodaroon

Müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkerisk suureneb samaaegsel amiodarooni manustamisel koos simvastatiini suuremate annustega (vt lõik 4.4). Kliinilises uuringus esines müopaatia 6%-l patsientidest, kes said 80 mg simvastatiini koos amiodarooniga. Seetõttu ei tohi simvastatiini annus ületada 20 mg ööpäevas patsientidel, kes saavad samal ajal amiodarooni.

Kaltsiumikanali blokaatorid

Verapamiil

Risk müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkeks suureneb verapamiili samaaegsel manustamisel koos 40 mg või 80 mg simvastatiiniga (vt lõik 4.4). Farmakokineetilises uuringus põhjustas samaaegne verapamiili manustamine 2,3-kordse simvastatiinhappe kontsentratsiooni suurenemise, eeldatavasti osaliselt läbi CYP3A4 inhibeerimise. Seetõttu ei tohi simvastatiini ööpäevane annus ületada 20 mg patsientidel, kes saavad samal ajal ravi amiodarooni või verapamiiliga.

Diltiaseem

Risk müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkeks suureneb diltiaseemi samaaegsel manustamisel koos 80 mg simvastatiiniga (vt lõik 4.4). Müopaatia tekkerisk ei suurenenud patsientidel, kes manustasid diltiaseemi samal ajal 40 mg simvastatiiniga (vt lõik 4.4).

Farmakokineetilises uuringus põhjustas samaaegne diltiaseemi manustamine 2,7-kordse simvastatiinhappe kontsentratsiooni suurenemise, eeldatavasti osaliselt läbi CYP3A4 inhibeerimise. Seetõttu ei tohi simvastatiini ööpäevane annus ületada 20 mg patsientidel, kes saavad samal ajal ravi diltiaseemiga.

Amlodipiin

Patsientidel, keda ravitakse samal ajal amlodipiini ja simvastatiiniga, on suurem risk müopaatia tekkeks. Farmakokineetilises uuringus viis amlodipiini samaaegne manustamine simvastatiinhappe ekspositsiooni 1,6-kordse suurenemiseni. Seetõttu ei tohi simvastatiini annus ületada 20 mg ööpäevas patsientidel, kes saavad samal ajal amlodipiini.

Lomitapiid

Lomitapiidi ja simvastatiini samaaegne manustamine võib suurendada müopaatia ja rabdomüolüüsi riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Seetõttu ei tohi heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel, kes tarvitavad samal ajal lomitapiidi, simvastatiini päevane annus ületada 40 mg.

Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid

Patsientidel, kes kasutavad teisi ravimeid, millel on mõõdukas CYP3A4 inhibeeriv toime, koos simvastatiiniga (eriti selle suuremate annustega), võib olla müopaatia suurenenud tekkerisk (vt lõik 4.4).

OATP1B1-transportvalgu inhibiitorid

Simvastatiinhape on OATP1B1-transportvalgu substraat. Ravimpreparaatide samaaegne manustamine, mis on OATP1B1-transportvalgu inhibiitorid, võib viia simvastatiinhappe plasmakontsentratsioonide ja müopaatia riski suurenemiseni (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) inhibiitorid

Samaaegne BCRP-d inhibeerivate ravimite, sh elbasviiri või grasopreviiri sisaldavad ravimid, manustamine võib põhjustada simvastatiini plasmakontsentratsiooni suurenemist ja müopaatia suurenenud tekkeriski (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Niatsiin (nikotiinhape)

Harvadel juhtudel on seostatud müopaatia/rabdomüolüüsi tekkimist simvastatiini ja lipiide modifitseerivas annuses (≥ 1 g ööpäevas) niatsiini koosmanustamisel. Farmakokineetilises uuringus 2 g nikotiinhappe prolungeeritult vabaneva üksikannuse manustamisel koos 20 mg simvastatiiniga suurenesid tagasihoidlikult simvastatiini ja simvastatiinhappe AUC väärtused ja simvastatiinhappe plasmakontsentratsiooni C_{\max} .

Greipfruudimahl

Greipfruudimahl pärsib tsütokroom P450 3A4. Samaaegne suurte koguste (enam kui 1 liiter päevas) greipfruudimahla ja simvastatiini manustamine põhjustas simvastatiinhappe kontsentratsiooni 7-kordse suurenemise. Ka 240 ml greipfruudimahla joomine hommikul ja simvastatiini manustamine õhtul põhjustas 1,9-kordse suurenemise. Seetõttu tuleb simvastatiinravi ajal vältida greipfruudimahla joomist.

Kolhitsiin

Neerupuudulikkusega patsientidel on harvadel juhtudel teatatud müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkimisest kolhitsiini ja simvastatiini samaaegsel manustamisel. Soovitav on seda kombinatsiooni manustavate patsientide tähelepanelik kliiniline jälgimine.

Daptomütsiin

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (nt simvastatiin) ja daptomütsiini samaaegsel manustamisel võib suurened müopaatia ja/või rabdomüolüüsi risk (vt lõik 4.4).

Rifampitsiin

Kuivõrd rifampitsiin on tugev CYP3A4 indutseerija, siis patsiendid, kes saavad pikaajalist ravi rifampitsiiniga (nt tuberkuloosi raviks), võivad kogeda simvastatiini efektiivsuse kadumist. Ühes farmakokineetilises uuringus tervetel vabatahtlikel vähenes simvastatiinhappe kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) plasmas 93% võrra, kui samaaegselt manustati rifampitsiini.

Simvastatiini toime teiste ravimite farmakokineetikale

Simvastatiin ei oma inhibeerivat toimet tsütokroom P450 3A4-le. Seetõttu ei ole oodata, et simvastatiin mõjutaks tsütokroom P450 3A4 kaudu metaboliseeruvate ainete kontsentratsiooni plasmas.

Suukaudsed antikoagulandid

Kahest kliinilisest uuringust – üks tervetel vabatahtlikel ja teine hüperkolesteroleemiaga patsientidel – nähtus, et simvastatiini annused 20...40 mg/ööpäevas võimendavad mõõdukalt kumariinirühma antikoagulantide toimet: protrombiiniaeg (INR) pikenes uuritavatel 1,7-lt 1,8-le ning patsientidel 2,6-lt 3,4-le. Väga harvadel juhtudel on teatatud INR pikenedisest. Kumariini derivaatidega ravitavatel patsientidel tuleb enne simvastatiinravi algust protrombiiniaeg määrata ning teha seda sageli ka ravi alguses, et välistada protrombiiniaja märkimisväärsed kõikumised. Pärast stabiilse protrombiiniaja saavutamist võib protrombiiniaega edaspidi mõõta kumariini rühma antikoagulante saavale haigele soovitatud tavaliste intervallidega. Kui simvastatiini annust muudetakse, tuleb sama protseduur uuesti läbi viia. Antikoagulante mittekasutavatel patsientidel ei ole simvastatiinraviga seoses hemorraagiaid ega protrombiiniaja muutusi esinenud.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Simvastatiin on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ohutust rasedatel naistel ei ole kindlaks tehtud. Rasedatel naistel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid simvastatiiniga läbi viidud. Harva on teatatud looteas HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega kokkupuute tagajärjel tekkinud kaasasündinud väärarenditest. Ligikaudu 200 prospektiivse jälgimise läbinud rasedal, kes said esimesel rasedustrimestril simvastatiini või muud sarnast HMG-CoA inhibiitorit, oli aga kaasasündinud väärarendite sagedus võrreldav üldpopulatsiooniga. Mainitud raseduste arv on statistiliselt piisav, et välistada 2,5-kordne või suurem kaasasündinud väärarendite sagenemine tavaolukorraga võrreldes.

Kuigi simvastatiini või muud sarnast HMG-CoA inhibiitorit võtnud emade järeltulijate kohta puuduvad kaasasündinud väärarendite üldpopulatsiooniga sagedasemale tekkele viitavad tõendid, võib ema ravi simvastatiiniga vähendada loote organismis mevalonaadi taset, mis on kolesterooli biosünteesi lähteühendiks. Ateroskleroos on krooniline protsess ja lipiidelangetava ravi katkestamine raseduse ajaks võib primaarse hüperkolesteroleemiaga seotud kaugriski mõjutada üksnes vähesel määral. Nendel põhjustel ei tohi rasedad, rasedust plaanivad ja kahtlustavad naised simvastatiini võtta. Simvastatiinravi tuleb katkestada raseduse ajaks või kuni rasedus on välistatud (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

Imetamine

Seni puuduvad andmed simvastatiini ja selle metaboliitide eritumisest rinnapiima. Kuna paljud ravimid erituvad emapiima ja kuna simvastatiin võib avaldada tõsiseid kõrvaltoimeid imikule, siis simvastatiini kasutavad naised ei tohi last imetada (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Kliiniliste uuringute andmed simvastatiini mõju kohta inimese fertiilsusele puuduvad. Simvastatiin ei mõjutanud isaste ega emaste rottide fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Simvastatiin ei oma või omab ainult vähest toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Siiski tuleb sõidukite juhtimisel või masinate käsitsemisel võtta arvesse, et turuletulekujärgse kogemuse käigus on harvadel juhtudel teatatud peeringlusest.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevate kliiniliste uuringute käigus ja/või pärast müügiloo saamist kliinilise kasutamise käigus täheldatud kõrvaltoimete esinemissageduse kategoriseerimisel on aluseks andmed, mis pärinevad ulatuslikest, pikaajalistest, platseebokontrollitud kliinilistest uuringutest, kaasaarvatud HPS ja 4S, milles osales vastavalt 20 536 ja 4444 patsienti (vt lõik 5.1). HPS uuringus registreeriti vaid rasked kõrvaltoimed ja lisaks ka müalgia ning plasma transaminaaside ja kreatiinkinaasi aktiivsuse tõus. 4S uuringus registreeriti kõik allpool loetletud kõrvaltoimed. Harva esinenud kõrvatoimetena määratleti kõrvaltoimed, mille esinemissagedus simvastatiini rühmas oli nendes uuringutes väiksem kui platseeborühmas või sellega võrreldav ning mille esinemisest on teatatud ka spontaansete kõrvaltoime teatistena.

Keskmiselt 5 aastat kestnud HPS uuringus (vt lõik 5.1), mis hõlmas 20 536 patsienti, kes said simvastatiini annuses 40 mg ööpäevas (n=10 269) või kellele manustati platseebot (n=10 267), olid ohutusprofiilid võrreldavad patsientidel, kes said raviks simvastatiini annuses 40 mg ööpäevas ja platseeboga ravitud patsientidel. Kõrvaltoimete tõttu katkestati ravi mõlemas grupis sarnaselt (4,8% 40 mg simvastatiini ning 5,1% platseebot saanud patsientidest). 40 mg simvastatiiniga ravitud patsientidel oli müopaatia esinemissagedus alla 0,1%. Transaminaaside aktiivsuse suurenemist (korduvatel analüüsidel > 3 korda üle

normi ülemise piiri) esines 0,21%-l (n=21) 40 mg simvastatiini saanud patsientidel ning 0,09%-l (n=9) platseebot saanud patsientidel.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on järjestatud järgnevalt:

väga sage (> 1/10),

sage ($\geq 1/100$, < 1/10),

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, < 1/100),

harv ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1000),

väga harv (< 1/10 000), sh üksikjuhud,

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv: aneemia

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: anafülaksia

Psühhiaatrilised häired

Väga harv: unetus

Teadmata: depressioon

Närvisüsteemi häired

Harv: peavalu, paresteesiad, pearinglus, perifeerne neuropaatia

Väga harv: mäluhäired

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Teadmata: interstitsiaalne kopsuhaigus (vt lõik 4.4)

Seedetrakti häired

Harv: kõhukinnisus, kõhuvalu, kõhupuhitus, düspepsia, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, pankreatiit

Maksa ja sapiteede häired

Harv: hepatiit/ikterus

Väga harv: maksapuudulikkus

Silma kahjustused

Harv: hägune nägemine, nägemiskahjustus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: lööve, sügelus, alopeetsia

Väga harv: lihhenoidsed ravimlööbed

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Harv: müopaatia* (sh müosiit), rabdomüolüüs koos ägeda neerupuudulikkusega või ilma (vt lõik 4.4), müalgia, lihaskrambid

*Kliinilises uuringus tekkis müopaatia sagedamini patsientidel, kes said simvastatiini annuses 80 mg ööpäevas, kui patsientidel, kes said simvastatiini annuses 20 mg ööpäevas (esinemissagedus vastavalt 1,0% ja 0,02%) (vt lõigud 4.4 ja 4.5)

Väga harv: lihasrebend

Teadmata: tendinopaatia, mis mõnikord tüsistus kõõluserebendiga, immuunvahendatud nekrotiseeriv müopaatia (vt lõik 4.4) **

**Väga harvadel juhtudel on teatud statiinide tarvitamise ajal või pärast seda teatatud immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseerivast müopaatast (IMNM). IMNM-i iseloomustab kliiniliselt püsiv proksimaalsete lihaste nõrkus ja kreatiini kinaasi seerumisisalduse suurenemine, mis püsivad hoolimata statiinravi katkestamisest (vt lõik 4.8); lihasbiopsias esineb nekrotiseeriv müopaatia ilma märkimisväärse põletikuta; paraneb immunosupressiivsete ravimite abil (vt lõik 4.4).

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga harv: günekomastia
Teadmata: erektsioonihäired

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv: astenia

Harva on teatatud väljendunud ülitundlikkussündroomi tekkest, mille puhul on esinenud mõned järgmised nähud: angioödeem, luupusesarnane sündroom, reumaatiline polümüalgia, dermatomüosiit, vaskuliit, trombotsütopeenia, eosinofiilia, erütrotsüütide settereaktsiooni kiirenemine, artriit ja artralgia, nõgestõbi, fotosensibilisatsioon (naha tundlikkuse suurenemine päikesevalguse suhtes), palavik, nahaõhetus, düspnoe ja halb enesetunne.

Uuringud

Harv: seerumi transaminaaside (alaniinaminotransferaas, aspartaataminotransferaas ja gammaglutamüültranspeptidaas) aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4 Toime maksale), alkaalse fosfataasi aktiivsuse ja seerumi kreatiinkinaasi taseme tõus (vt lõik 4.4).

Statiinidega, sh Simvacor'iga, on teatatud glükohemoglobiini ja paastuseerumis glükoosi sisalduse suurenemisest.

Turuletulekujärgselt on olnud harva teateid statiinide kasutamisega seostatud kognitiivsest kahjustusest (nt mälukaotus, unustamine, amneesia, mälu kahjustus, segasusseisund). Neid kognitiivseid häireid on teatatud kõikide statiinide kohta. Teatatud on üldiselt mittetõsisest ja statiini ärajätmisel pöörduvatest juhtudest, millel on erineva aja jooksul haigustunnus ilmnenud (päevast aastateni) ja kadunud (mediaanselt 3 nädalaga).

Mõnede statiinide kasutamisel on kirjeldatud järgmisi täiendavaid kõrvaltoimeid:

- unehäired, sh hirmuunenäod;
- seksuaalfunktsiooni häired;
- suhkurtõbi: esinemissagedus sõltub diabeedi riskifaktorite (vere glükoosisisaldus tühja kõhuga $\geq 5,6$ mmol/l, KMI > 30 kg/m² kohta, vere triglütseriidide suurenenud sisaldus, hüpertensioon anamneesis) esinemisest või puudumisest.

Lapsed

48-nädalases uuringus, kus osalesid heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed ja noorukid (poistel puberteedi aste Tanneri skaala järgi II või üle selle; tüdrukutel vähemalt üks aasta pärast menstruatsioonide algust) vanuses 10...17 aastat (n = 175), olid simvastatiini saanute rühmas ohutus- ja taluvusnäitajad üldiselt sarnased platseebot saanud rühmas täheldatuga. Pikaajalised toimed kehalisele, intellektuaalsele ja seksuaalsele küpsemisele on teadmata. Praegu puuduvad piisavad andmed üle ühe aasta kestnud ravi kohta. (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Senini on teatatud üksikutest üleannustamise juhtudest. Maksimaalne manustatud annus oli 3,6 g. Kõik patsiendid paranesid tüsistusteta. Üleannustamise korral spetsiifiline ravi puudub. Rakendada tuleb sümptomaatilist ja toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: HMG CoA reduktaasi inhibiitorid, ATC-kood: C10AA01.

Suukaudsel manustamisel hüdrolüüsib simvastatiin (mis on algselt mittetoimivas laktoonvormis) maksas vastavaks aktiivseks beeta-hüdroksü-3-metüülglutarüül koensüüm A (HMG- CoA)-reduktaasi inhibiitor. See ensüüm katalüüsib HMG-CoA konversiooni mevalonaadiks. See on kolesterooli biosünteesi varane staadium, mis on ühtlasi ka sünteesikiirust limiteerivaks etapiks on näidatud, et simvastatiin alandab LDL-kolesterooli normaalseid ja kõrgeenenud väärtusi. LDL tekib väga väikese tihedusega lipoproteiinist (VLDL) ning ta lagundatakse peamiselt suure afiinsusega LDL-retseptorite poolt. Simvastatiini LDL-taset vähendav toime võib olla tingitud nii VLDL-kolesterooli kontsentratsiooni vähendamisest kui ka LDL-retseptori induktsioonist, mille tulemusena LDL-kolesterooli toodetakse vähem ja lagundatakse rohkem. Simvastatiini ravi ajal väheneb oluliselt ka apolipoproteiin B tase. Lisaks suurendab simvastatiin mõõdukalt HDL-kolesterooli taset ja vähendab triglütseriidide taset vereplasmas. Nende muutuste tulemusena vähenevad üldkolesterooli/HDL-kolesterooli ja LDL-kolesterooli/HDL-kolesterooli suhted. Südame isheemiatõve suur risk või olemasolev südame isheemiatõbi HPS uuringus hinnati simvastatiinravi efektiivsust 20 536-l hüperlipideemiaga või hüperlipideemiata südame isheemiatõvega, mõne teise oklusivse arterite haigusega või suhkurtõvega 40...80-aastasel patsiendil. Keskmiselt viie aasta jooksul raviti selles uuringus 10 269 patsienti simvastatiini 40 mg annusega ööpäevas ja 10 267 patsienti sai platseebot. Uuringu alustamisel oli 6793 (33%) patsiendi LDL-kolesterooli tase alla 116 mg/dl; 5063 (25%) patsiendi näitaja oli vahemikus 116...135 mg/dl ja 8680 (42%) patsiendi näitaja üle 135 mg/dl.

Ravi 40 mg simvastatiiniga ööpäevas vähendas võrreldes platseeboga oluliselt üldsuremuse riski (1328 (12,9%) simvastatiinirühmas vs. 1507 (14,7%) platseeborühmas; $p = 0,0003$), sest 18% võrra vähenes koronaarsündmustest tingitud suremusmäär (587 (5,7%) vs. 707 (6,9%); $p = 0,0005$; absoluutne riski vähenemine 1,2%). Mittevaskulaarsete surmajuhtude vähenemine ei olnud statistiliselt oluline. Simvastatiin vähendas 27% ($p < 0,0001$) võrra ka põhilisi südame-veresoonkonna tüsistusi (uuringu ühendatud hindamiskriteerium seisnes müokardiinfarktides ja koronaartõvest tingitud suremusmääras). Simvastatiin vähendas pärgarterite revaskularisatsiooni protseduuride (sealhulgas aortokoronaarne šunteerimine ja perkutaanne transluminaalne koronaarangioplastika) ning perifeersetes veresoontes ja mittekoronaarsetes veresoontes revaskularisatsiooni protseduuride vajadust vastavalt 30% ($p < 0,0001$) ja 16% ($p = 0,006$) võrra. Simvastatiin vähendas insuldi riski 25% ($p < 0,0001$) võrra, mis tähendab isheemiliste insuldijuhtude vähenemist 30% ($p < 0,0001$) võrra. Lisaks vähendas simvastatiin diabeediga haigete alarühmas suurte veresoonte tüsistuste, perifeersetes veresoontes revaskularisatsiooni protseduuride (kirurgia või angioplastika), alajäseme amputatsiooni või säärehaavandite riski 21% ($p = 0,0293$) võrra. Haigusjuhtude määra proportsionaalne vähenemine oli sarnane igas uuritud patsientide alarühmas, kaasa arvatud neil, kellel ei olnud südame-veresoonte haigust, kuid kellel oli ajuveresoonte või perifeersetes

arterite haigus; meestel ja naistel; neil, kes olid uuringusse kaasamisel nooremad või vanemad kui 70 aastat; hüpertensiooniga või ilma hüpertensioonita ja ka neil, kellel uuringusse kaasamisel oli LDL-kolesterooli tase alla 3,0 mmol/l.

4S uuringus hinnati simvastatiini ravi toimet üldisele suremusele 4444 südame isheemiatõvega patsiendil, kellel üldkolesterooli algväärtus oli 212...309 mg/dl (5,5...8,0 mmol/l). Selles multitsentrilises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus said stenokardiaga või varasema müokardiinfarktiga patsiendid dieetravi, standardset hooldust ning kas simvastatiini 20...40 mg ööpäevas (n = 2221) või platseebot (n = 2223) keskmiselt 5,4 aasta jooksul. Simvastatiin vähendas suremuse riski 30% (absoluutne riski vähenemine 3,3%). Südame isheemiatõve suremuse risk vähenes 42% võrra (absoluutne riski vähenemine 3,5%). Simvastatiin vähendas ka raskete koronaarsündmuste (surm südame isheemiatõve tagajärjel ning lisaks haigla poolt kinnitatud ja sümptomiteta mitteletaalne müokardiinfarkt) tekkeriski 34% võrra. Lisaks vähendas simvastatiin märkimisväärselt letaalseid ja mitteletaalseid ajuveresoonte haigusjuhtude (insult ja transitoorsed isheemilised atakid) tekkeriski 28% võrra. Statistiliselt olulisi erinevusi ei esinenud mittekardiovaskulaarse suremuse rühmas.

Uuringus SEARCH (*Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*, kolesterooli ja homotsüsteiini sisalduse täiendava vähendamise efektiivsuse uuring) hinnati 80 mg ja 20 mg simvastatiini mõju (keskmine järelkontrolli kestus 6,7 aastat) olulistele vaskulaarsetele tüsistustele (nende hulka kuulusid surmaga lõppenud koronaartõbi, mittefataalne müokardiinfarkt, koronaararterite revaskularisatsiooni protseduur, mittefataalne või fataalne insult või perifeerne revaskularisatsiooni protseduur) 12 064-l müokardiinfarkti anamneesiga patsiendil. Oluliste vaskulaarsete tüsistuste esinemissageduse osas ei esinenud kahe rühma vahel olulist erinevust; simvastatiin 20 mg (n = 1553; 25,7%) vs. simvastatiin 80 mg (n = 1477; 24,5%); RR 0,94; 95% usaldusvahemik: 0,88...1,01. LDL-kolesterooli absoluutne erinevus kahe rühma vahel kogu uuringu kestel oli $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Ohutusprofiil oli sarnane kahes ravirühmas, välja arvatud müopaatia esinemissagedus, mis oli 80 mg simvastatiini saanud patsientidel ligikaudu 1,0% ja 20 mg simvastatiini saanud patsientidel 0,02%. Ligikaudu pooled nendest müopaatia juhtudest ilmsid esimesel raviaastal. Müopaatia esinemissagedus igal järgneval raviaastal oli ligikaudu 0,1%

Primaarne hüperkolesteroleemia ja segatüüpi hüperlipideemia

Uuringutes, kus võrreldi simvastatiini 10, 20, 40 ja 80 mg ööpäevase annuse efektiivsust ja ohutust hüperkolesteroleemiaga patsientidel, vähenesid keskmised LDL-kolesterooli väärtused vastavalt 30, 38, 41 ja 47%. Kliinilistes uuringutes segatüüpi hüperlipideemiaga patsientidega vähenes 40 mg ja 80 mg simvastatiini annustamisel keskmine triglütseriidide tase vastavalt 28 ja 33% (platseebo 2%) ja suurenes keskmine HDL-kolesterooli tase vastavalt 13% ja 16% (platseebo 3%).

Kliinilised uuringud lastel ja noorukitel (vanuses 10...17 aastat)

Topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus randomiseeriti 175 heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsienti (99 poissi puberteedi astmega II või üle selle Tanneri skaala järgi ning 76 tüdrukut, kellel oli menstruatsioonide algusest möödunud vähemalt üks aasta) vanuses 10...17 aastat (keskmine vanus 14,1 aastat) saama 24 nädala jooksul simvastatiini või platseebot (põhiuuring). Uuringuga liitumise tingimuseks oli LDL-kolesterooli algväärtus 160...400 mg/dl ning vähemalt ühel vanemal LDL-kolesterooli tase > 189 mg/dl. Simvastatiini annus (üks kord ööpäevas öhtul) oli 10 mg esimese 8 nädala jooksul, 20 mg järgmise 8 nädala jooksul ning seejärel 40 mg. 24-nädalases jätku-uuringus valiti ravi jätkama 144 patsienti, kes said 40 mg simvastatiini või platseebot.

Simvastatiini toimele vähenes oluliselt LDL-kolesterooli, triglütseriidide ja apolipoproteiin B sisaldus plasmas. Jätku-uuringu tulemused 48 nädala möödudes olid võrreldavad põhiuuringus saadud tulemustega. Pärast 24 ravinädalat oli keskmine saavutatud LDL-kolesterooli väärtus 124,9 mg/dl (vahemik: 64,0...289,0 mg/dl) simvastatiin 40 mg rühmas ja 207,8 mg/dl (vahemik: 128,0...334,0 mg/dl) platseeborühmas.

Pärast 24 nädalat kestnud simvastatiinravi (annust suurendati 10 mg-st 20 mg ja kuni 40 mg-ni ööpäevas 8-nädalaste intervallide järel) oli simvastatiini toimele keskmine LDL-kolesterooli sisaldus vähenenud

36,8% (platseebo: 1,1% tõus algväärtusest), apolipoproteiin B sisaldus 32,4% (platseebo: 0,5%) ja keskmine triglütseriidide sisaldus 7,9% (platseebo: 3,2%) ning keskmine HDL-kolesterooli sisaldus suurenenud 8,3% (platseebo: 3,6%). Simvastatiini pikaajaline kasulik toime kardiovaskulaarsüsteemile heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel on teadmata.

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel ei ole 40 mg ületavate ööpäevaste annuste ohutust ja efektiivsust uuritud. Lapseas kasutatud simvastatiinravi pikaajaline efektiivsus haigestumuse ja suremuse vähendamisel täiskasvanueas ei ole tõestatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Simvastatiin on inaktiivne laktoon, mis organismis kiiresti hüdrolyüsib vastavaks beetahüdroksühapeks, mis on tugev HMG-CoA-reduktaasi inhibiitor. Hüdrolyüs toimub peamiselt maksas; inimese plasmas toimub hüdrolyüs väga aeglaselt.

Farmakokineetilisi omadusi on hinnatud täiskasvanutel. Puuduvad lastelt ja noorukitelt saadud farmakokineetilised andmed.

Imendumine

Simvastatiin imendub inimorganismis hästi ja allub maksas ulatuslikule esmase passaaži metabolismile. Metaboliseerumine maksas sõltub verevoolust maksas. Maks on aktiivse vormi esmaseks toimimise kohaks. Inimorganismis on beetahüdroksühappe kogus süsteemses vereringes vähem kui 5% suukaudsest simvastatiini annusest. Aktiivsete inhibiitorite maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub umbes 1...2 tundi pärast simvastatiini manustamist. Samaaegne toidu söömine ei mõjuta imendumist. Simvastatiini üksik- ja korduvate annuste farmakokineetika uurimine on näidanud, et pärast mitmekordset annustamist ravim ei kumuleeru.

Jaotumine

Inimese veres seotakse simvastatiin ja selle aktiivsed metaboliidid peaaegu täielikult (>95%) plasmavalkudega.

Eritumine

Simvastatiin on CYP3A4 substraat (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Peamised simvastatiini metaboliidid inimplasmas on beetahüdroksühape ja veel neli aktiivset metaboliiti. Pärast radioaktiivselt märgistatud simvastatiini suukaudset manustamist inimesele eritus 96 tunni jooksul 13% radioaktiivsusest uriiniga ja 60% väljaheitega. Väljaheitega eritunud hulk vastab imendunud ravimi kogusele, mis eritus sapiga ja lisaks veel imendumata ravimi hulga. Beetahüdroksühappe intravenoosel süstimisel on selle poolväärtusaeg keskmiselt 1,9 tundi. Keskmiselt ainult 0,3% intravenoossest annusest eritus uriiniga inhibiitoritena. Simvastatiin imendub aktiivselt hepatotsüütidesse transporteri OATP1B1 abil.

Simvastatiin on BCRP väljavoolu transporteri substraat.

Patsientide erirühmad

SLCO1B1 polümorfism

SLCO1B1 polümorfism SLCO1B1 geeni c.521T>C alleeli kandjatel on OATP1B1 aktiivsus väiksem. Peamise aktiivse metaboliidi simvastatiinhappe keskmine ekspositsioon (AUC) on heterosügootse C-alleeli kandjatel (CT genotüüp) 120% ja homosügootse C-alleeli kandjatel (CC genotüüp) 221% võrreldes kõige levinuma (TT) genotüübiga patsientidega. C-alleeli esineb 18%-l Euroopa elanikkonnast. SLCO1B1 polümorfismiga patsientidel on simvastatiinhappe suurema ekspositsiooni risk, mis võib põhjustada suuremat rabdomüolüüsi riski (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakodünaamilise, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse konventsionaalseduuringud loomadel ei näidanud täiendavaid riske patsiendile peale farmakoloogilise mehhanismi poolt põhjustatud toime. Maksimaalselt talutavate annuste manustamisel rottidele ja küülikutele ei tekitanud simvastatiin loote väärendeid ja ei mõjunud viljakusele, reproduktiivsusele ega vastündinu arengule.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu 10 mg

Preželatiniseerituditärklis
Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Butüülhüdrosüanisool (E320)
Askorbiinhape
Sidrunhappe monohüdraat
Magneesiumstearaat

Tableti sisu 20 mg ja 40 mg

Preželatiniseerituditärklis
Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Butüülhüdrosüanisool (E320)
Sidrunhappe monohüdraat
Magneesiumstearaat

Tableti kate 10 ja 20 mg

Hüpromelloos
Talk
Titaandioksiid
Punane raudoksiid
Kollane raudoksiid (E172)

Tableti kate 40 mg

Hüpromelloos
Talk
Titaandioksiid (E171)
Raudoksiid punane E172

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

AL/PVC blister
3 aastat

Polüetüleenist tabletipurk sulguriga 10 mg
2 aastat

Polüetüleenist tabletipurk sulguriga 20 mg ja 40mg
3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoidke originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Simvacor, 10 mg:

Blister (Al/PVC)

Pakendi suurus: 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Polüetüleenist tabletipurk sulguriga.

Pakendi suurus: 30 õhukese polümeerikattega tabletti

Simvacor 20 mg:

Blister (Al/PVC)

Pakendi suurus: 30 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti

Polüetüleenist tabletipurk sulguriga.

Pakendi suurus: 30 õhukese polümeerikattega tabletti

Simvacor 40 mg:

Blister (Al/PVC)

Pakendi suurus: 10, 28, 30, 40, 50, 50 x 1 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Polüetüleenist tabletipurk sulguriga.

Pakendi suurus: 10, 28, 30, 40, 50, 100 ja 250 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõiki pakendi suurusi või tüüpe ei pruugi müügil olla.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

10 mg tablett: 402302
20 mg tablett: 402402
40 mg tablett: 426703

9. ESMASE MÜÜGILOA/ MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10 mg tablett:
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.12.2002
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.03.2013

20 mg tablett:
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.12.2002
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.03.2013

40 mg tablett:
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.12.2003
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.11.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuni 2020