

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Simvastatin-ratiopharm, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Simvastatin-ratiopharm, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Simvastatin-ratiopharm, 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Simvastatin-ratiopharm 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg simvastatiini.

Simvastatin-ratiopharm 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg simvastatiini.

Simvastatin-ratiopharm 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg simvastatiini.

INN. *Simvastatinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Laktoosmonohüdraat

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tabletid.

10 mg: heleroosa, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on poolitusjoon.

20 mg: helepruun, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on poolitusjoon.

40 mg: roosa, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on poolitusjoon.

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 mitte-farmakoloogilised meetmed (nt kehaline koormus, kehakaalu vähendamine) ei ole andnud soovitud tulemust.

Homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia (*homozygous familial hypercholesterolaemia*, HoFH) ravi täiendavalt dieedile ja teistele vereliipiidide sisaldust langetavatele ravimeetmetele (nt LDL-aferees) või kui need meetmed ei sobi.

Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine

Kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse vähendamine väljendunud aterosklerootilise kardiovaskulaarhaiguse või suhkurtõvega patsientidel, kelle kolesteroolisisaldus on normaalne või

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annuste vahemik on 5...80 mg ööpäevas, manustatuna suukaudselt ühekordse annusena öhtul. Vajadusel võib annust korrigeerida mitte sagedamini kui 4-nädalaste intervallidega maksimaalse annuseni 80 mg ööpäevas manustatuna ühekordse annusena öhtul. 80 mg annus on soovitatav ainult raske hüperkolesteroleemia ja kardiovaskulaarsete tüsistuste kõrge riskiga patsientidel, kelle puhul ei ole väiksemate annustega ravieesmärke saavutatud ning juhul, kui oodatav kasu kaalub üles võimalikud riskid (vt lõik 4.4).

Hüperkolesteroleemia

Patsient peab olema standardsel kolesteroolisisaldust vähendaval dieedil ning peab jääma sellele dieedile ka Simvastatin-ratiopharm ravi ajal. Tavaline algannus on 10...20 mg ööpäevas manustatuna ühekordse annusena öhtul. Patsientidel, kes vajavad suuremat LDL-kolesterooli langetamist (üle 45%), võib ravi alustada 20...40 mg ööpäevas manustatuna ühekordse annusena öhtul. Annust võib korrigeerida eespooltoodud juhise kohaselt.

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

Kontrollitud kliinilise uuringu tulemustele tuginedes on soovitatav annustamisskeem järgmine: 40 mg simvastatiini öhtuti või 80 mg ööpäevas jagatuna kolmeks annuseks – 20 mg, 20 mg ja öhtuti 40 mg. Neil patsientidel tuleks Simvastatin-ratiopharm'i kasutada lisaravimina teiste plasma lipiidide sisaldust vähendavate ravivõtete kõrval (nt LDL-aferees) või juhul, kui neid ravivõtteid ei saa rakendada.

Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine

Südame isheemiatõve (hüperlipideemiaga või ilma) kõrge riskiga patsientidel on tavaline Simvastatin-ratiopharm'i annus 20...40 mg ööpäevas manustatuna ühekordse annusena öhtul. Raviga samaaegselt rakendatakse dieeti ja kehalist aktiivsust. Annust võib korrigeerida eelpooltoodud juhise kohaselt.

Kaasnev ravi

Simvastatin-ratiopharm on efektiivne nii monoterapiiana või kombineerituna sapphapete sekvestrantidega. Simvastatin-ratiopharm'i tuleb manustada rohkem kui 2 tundi enne või rohkem kui 4 tundi pärast sapphapete sekvestrandi manustamist.

Patsientidel, kes võtavad simvastatiini samaaegselt fibraatidega, välja arvatud gemfibrosiil või fenofibraat, on maksimaalseks lubatud simvastatiini ööpäevaseks annuseks 10 mg. Simvastatiini samaaegsel manustamisel amiodarooni, amlodipiini, verapamiili, diltiaseemi või elbasviiri/grasopreviiri sisaldavate ravimitega ei tohi simvastatiini annus ületada 20 mg/ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Annustamine neerupuudulikkuse korral

Mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel ei ole annuse korrigeerimine vajalik. Raske neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiini kliirens < 30 ml/min) tuleb ravimi manustamist annustes üle 10 mg ööpäevas tõsiselt kaaluda ning vajadusel manustada ettevaatusega.

Eakad

Annuste 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, manustatuna öhtul. Enne simvastatiiniga ravi alustamist peavad lapsed ja noorukid olema tavapärasel kolesterooli sisaldust vähendaval dieedil ning jääma sellele dieedile simvastatiinravi ajaks.

Soovitatav annusevahemik on 10...40 mg ööpäevas; maksimaalne soovitatav annus on 40 mg ööpäevas. Annused tuleb määrata individuaalselt vastavalt laste ravijuhistes sisalduvale soovitatavale ravieesmärgile (vt lõigud 4.4). Annust tohib korrigeerida nelja või enama nädala järel.

Simvastatiini kasutamise kogemus puberteedieelses eas lastel on piiratud.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus simvastatiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes ravimi abianete suhtes.
- Aktiivne maksahaigus või ebaselge püsivalt kõrgeenenud transaminaaside väärtus plasmas.
- Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).
- Tugevate CYP3A4 inhibiitorite (nt itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool, HIV-proteaasi inhibiitorid (nt nelfinaviir), botsepreviir, telapreviir, erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin ja nefasodoon ning kobitsistaati sisaldavad ravimid) samaaegne kasutamine (vt lõik 4.5).
- Samaaegne ravi gemfibrosiili, tsüklosporiini või danasooliga (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- HoFHga patsientidel lomitapiidi koosmanustamine simvastatiini annustega > 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 harva põhjustada müopaatiaid, mille sümptomiteks on lihasvalu, -hellus või -nõrkus ning millega kaasneb kreatiinkinaasi (CK) sisalduse tõus plasmas 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 on plasmas kõrge.

Sarnaselt teistele HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritele sõltub müopaatia/rabdomüolüüsi risk annusest. Kliinilise uuringu andmebaasi järgi, mis hõlmab simvastatiiniga ravitud 41413 patsienti, kellest 24747 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, milles raviti müokardiinfarkti põdenud patsiente simvastatiini annusega 80 mg ööpäevas (keskmine jälgimisperiood 6...7 aastat), oli müopaatia esinemissagedus ligikaudu 1,0%, võrreldes 0,02%-ga patsientidel, kes said 20 mg ööpäevas. Ligikaudu pooled neist müopaatia juhtudest esinesid esimese ravivaasta jooksul. Igal järgneval ravivaastal oli müopaatia esinemissagedus ligikaudu 0,1% (vt lõik 4.8).

Väga harva on teatatud immuunvahendatud nekrotiseerivast müopaatias (IMNM), autoimmuunsest müopaatias, mida seostatakse statiinide kasutamisega. IMNMI iseloomustab proksimaalne lihasnõrkus ja seerumi kreatiinkinaasi sisalduse tõus, mis püsib hoolimata statiinravi lõpetamisest.

Transportvalkude vähenenud funktsioon

Maksa OATP transportvalkude vähenenud funktsioon võib suurendada simvastatiini süsteemset eksoptsiooni ja müopaatia ning rabdomüolüüsi tekkeriski. Vähenenud funktsioon võib tekkida 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 eksoptsioon ja müopaatia tekkerisk. Ilma geneetiliste analüüsideseta on simvastatiini suure annusega (80 mg) seotud müopaatia tekkerisk ligikaudu 1%. Uuringu SEARCH tulemuste põhjal on homosügootse C alleeli kandjatel (CC genotüüp), keda ravitakse 80 mg, müopaatia tekkerisk ühe aasta jooksul 15%, samas kui

heterosügootse C alleeli kandjatele (CT genotüüp) on see 1,5%. Kõige levinuma genotüübiga (TT) patsientidel on vastav risk 0,3% (vt lõik 5.2). Võimalusel tuleb individuaalse kasu/riski suhte hindamise osana kaaluda genotüübi määramist C alleeli olemasolu kindlaks tegemiseks enne patsientidele 80 mg simvastatiini väljakirjutamist ning vältida suuri annuseid CC genotüübiga patsientidel. 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 sisaldused on algtasemel oluliselt suurenenud (> 5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb vastuse kinnitamiseks teha kordusmõõtmine 5 kuni 7 päeva hiljem.

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;
- neerukahjustus;
- ravile allumatu hüpotüreosis;
- pärilikud lihashäired patsiendi isiklikus või perekonnaanamneesis;
- anamneesis esinenud statiinidest või fibraatidest põhjustatud lihastoksilisus;
- 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 algväärtus on 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 aktiivsus. Kui pingutava 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 müopaatia ükskõik millisel teisel põhjusel, tuleb ravi lõpetada.

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 esinemissageduse suurenemist on täheldatud patsientidel, kelle annus on tiitritud 80 mg-ni. Soovitatav on perioodiliselt kontrollida CK sisaldust, sest see võib olla kasulik müopaatia subkliiniliste juhtude tuvastamisel. Siiski ei ole kindel, et selline jälgimine võiks ennetada müopaatia teket.

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

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

Müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkerisk on oluliselt suurenenud, kui simvastatiiniga samaaegselt manustatakse tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid (nt itrakonasool, ketokonasool, posakonasool,

vorikonasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin, HIV-proteaasi inhibiitorid (nt nelfinaviir), botsepreviir, telapreviir nefasodoon ja kobitsistaati sisaldavad ravimid), aga ka gemfibrosiili, tsüklosporiini ja danasooli (vt lõik 4.2).

Müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkerisk on suurenenud ka teiste fibraatide või amiodarooni, amlodipiini, verapamiili või diltiaseemi samaaegsel kasutamisel simvastatiini teatud annustega (vt lõigud 4.2 ja 4.5). Müopaatia, sh rabdomüolüüsi risk võib suurenedada fusidiinhappe samaaegsel manustamisel koos statiinidega (vt lõik 4.5). HoFHga patsientidel võib see risk olla suurenenud, kui koos simvastatiiniga kasutatakse lomitapiidi.

Seega, mis puudutab CYP3A4 inhibiitoreid, on simvastatiini samaaegne manustamine itrakonasooli, ketokonasooli, posakonasooli, vorikonasooli, HIV-proteaasi inhibiitorite (nt nelfinaviir), botsepreviiri, telapreviiri, erütromütsiini, klaritromütsiini, telitromütsiini ja nefasodooni ja kobitsistaati sisaldavate ravimitega vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Kui ravi tugevate CYP3A4 inhibiitoritega on vältimatu, tuleb simvastatiini manustamine ravikuuri ajaks katkestada. Lisaks sellele tuleb olla ettevaatlik ka simvastatiini kombineerimisel teatud vähem tugevate CYP3A4 inhibiitoritega: flukonasooli, tsüklosporiini, verapamiili või diltiaseemiga (vt lõigud 4.2 ja 4.5). Samaaegset greipfruudimahla ja simvastatiini kasutamist tuleb vältida.

Patsientidel, kes manustavad samaaegselt tsüklosporiini, danasooli või gemfibrosiili ei tohi simvastatiini ööpäevane annus ületada 10 mg. Gemfibrosiili ja simvastatiini samaaegset manustamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist tulenevad kasud ületavad kombinatsioonravist tingitud riskid. Teiste fibraatide (v.a fenofibraadi) tsüklosporiini või danasooli ja simvastatiini (10 mg ööpäevas) samaaegsest kasutamisest tulenevat kasu ja võimalikke riske tuleb hoolikalt kaaluda (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

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

Tuleb vältida simvastatiini >20 mg ööpäevaste annuste ja amiodarooni, amlodipiini verapamiili või diltiaseemi samaaegset kasutamist (vt lõigud 4.2 ja 4.5). HoFHga patsientidel tuleb vältida lomitapiidi koosmanustamist simvastatiini annustega, mis on suuremad kui 40 mg ööpäevas.

Patsientidel, kes võtavad teisi ravimeid, mille puhul on teada, et neil on mõõdukas CYP3A4 inhibeeriv toime, eriti kui nad kasutavad suuremaid simvastatiini annuseid, võib olla suurem risk müopaatia tekkeks. Kui simvastatiini manustatakse koos mõõduka CYP3A4 inhibiitoriga (ained, mis suurendavad AUC väärtust ligikaudu 2,5 korda), võib olla vajalik kohandada simvastatiini annust. Teatud mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite, nt diltiaseemi puhul, on simvastatiini maksimaalne soovitatav annus 20 mg.

Simvastatiin on rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistant proteiin*, 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 annuse kohandamine. Elbasviiri ja grasopreviiri samaaegset manustamist simvastatiiniga ei ole uuritud; siiski ei tohi samaaegselt elbasviiri või grasopreviiri sisaldavaid ravimeid saavatel patsientidel simvastatiini annus ületada 20 mg ööpäevas (vt lõik 4.5).

Müopaatia/rabdomüolüüsi harvasid juhte on seostatud samaaegselt manustatud HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite ja niatsiini (nikotiinhappe) lipiide modifitseerivate annustega (≥ 1 g ööpäevas); mõlemad neist võivad põhjustada müopaatiat ka monoteraapia korral.

Kui arst kaalub kombineeritud ravi simvastatiini ja niatsiini (nikotiinhappe) lipiide modifitseerivate annustega (≥ 1 g ööpäevas) või niatsiini sisaldavate ravimitega, tuleb hoolikalt kaaluda võimalikke riske ja kasu ning jälgida hoolikalt patsienti mistahes lihasvalu, -helluse või -nõrkuse nähtude ja sümptomite suhtes, eeskätt esimestel ravikuudel ja pärast ükskõik kumma ravimi annuse suurendamist.

Käimasoleva kliinilise uuringu tulemuste esialgsel analüüsil tuvastas sõltumatu ohutuse jälgimise komisjon oodatust suurema müoopaatia esinemissageduse hiina päritolu patsientidel, kes võtsid 40 mg simvastatiini ja 2000 mg/40 mg nikotiinhapet/laropipranti. Seetõttu tuleb rakendada ettevaatust hiina päritolu patsientide ravimisel simvastatiini (eeskätt 40 mg ja suuremate annuste) ja niatsiini (nikotiinhappe) lipiide modifitseerivate annustega (≥ 1 g ööpäevas) või niatsiini sisaldavate preparaatide kombinatsiooniga. Kuna müoopaatia risk on annusest sõltuv, siis ei ole hiina päritolu patsientidel soovitatav kasutada simvastatiini 80 mg annust koos niatsiini (nikotiinhappe) lipiide modifitseerivate annustega (≥ 1 g ööpäevas) või niatsiini sisaldavate preparaatidega. On teadmata, kas suurenenud risk müoopaatia tekkeks esineb ka teistel aasia päritolu patsientidel, kes saavad raviks simvastatiini koos niatsiini (nikotiinhappe) lipiide modifitseerivate annustega (≥ 1 g ööpäevas) või niatsiini sisaldavate preparaatidega.

Simvastatiini ei tohi manustada samal ajal fusidiinhappe süsteemsete ravimvormidega või 7 päeva jooksul pärast fusidiinhappe manustamise lõpetamist. Patsientidel, kellel peetakse ravi süsteemse fusidiinhappega hädavajalikuks, peab kogu fusidiinhappe ravi ajaks statiinravi katkestama. Seda kombinatsiooni saavatel patsientidel on teatatud randomüolüüsist (sh mõned surmajuhtumid, vt lõik 4.5 "Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed"). Patsiente tuleb teavitada otsima viivitamatult meditsiinilist abi, kui nad kogevad sümptomeid nagu lihasnõrkus, -valu või -valulikkus.

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

Erandjuhtudel, kui on vajalik pikemaajaline fusidiinhappe manustamine (nt raskete infektsioonide ravi), tuleb simvastatiini ja fusidiinhappe samaaegse manustamise vajadust kaaluda individuaalselt ning hoolika meditsiinilise järelevalve all.

Diabeet

Osa tõendeid viitab sellele, et ravimiklassile omase toimena suurendavad statiinid vere glükoosisisaldust ning mõnedele patsientidel, kellel on kõrge risk diabeedi tekkeks võib põhjustada hüperglükeemiat, mille puhul on kohane diabeedi ravi. Siiski, see risk ei kaalu üles vaskulaarse riski vähenemist statiinidega ja seetõttu ei tohiks olla statiinravi lõpetamise põhjuseks. Riskipatsiente (tühja kõhu vere glükoosisisaldus 5,6...6,9 mmol/l, KMI >30 kg/m², suurenenud triglütseriidide sisaldus, kõrgvererõhutõbi) tuleb jälgida nii kliiniliselt kui biokeemiliselt vastavalt rahvuslikele ravijuhistele.

Toime maksale

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

Maksafunktsiooni testid on soovitatav teha enne ravi algust ning seejärel siis, kui see on kliiniliselt näidustatud. Patsientidel, kellel suurendatakse annust 80 mg-ni, tuleb teha täiendav test enne selle annuse määramist, 3 kuud pärast annuse suurendamist 80 mg-ni ning 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 üle normi ülemise piiri ning on püsiv), tuleb simvastatiini manustamine lõpetada.

Turuletulekujärgselt on teatatud nii fataalsetest kui ka mitte-fataalsetest maksapuudulikkuse juhtudest statiine, sh simvastatiini võtvatel patsientidel. Kui simvastatiinravi ajal tekib tõsine maksakahjustus koos kliiniliste sümptomitega ja/või hüperbilirubineemia või ikterus, lõpetage otsekohe ravi. Kui teist etioloogilist põhjust ei leita, siis ei tohi simvastatiinravi uuesti alustada.

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

Nagu teistegi lipiidide sisaldust vähendavate ravimite puhul, on ka simvastatiini kasutamisel esinenud transaminaaside aktiivsuse mõõdukat (< 3 korda üle normi ülemise piiri) suurenemist plasmas. Need

muutused ilmnesid peagi pärast simvastatiinravi alustamist, olid sageli mööduvad, nendega ei kaasnenud kliinilisi sümptomeid ning ravi lõpetamine ei olnud vajalik.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Üksikjuhtudel on mõnede statiinide kasutamisel, sh simvastatiini kasutamisel (eriti pikaajalise ravi korral) kirjeldatud interstitsiaalse kopsuhaiguse teket (vt lõik 4.8). Selle sümptomiteks võivad olla hingeldus, mitteproduktiivne köha ja üldise tervisliku seisundi halvenemine (väsimus, kaalulangus ja palavik). Kui esineb interstitsiaalse kopsuhaiguse kahtlus, 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 menstruaatsioonide 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 rasedustestide meetodite kasutamise osas simvastatiinravi ajal (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 menstruaatsioonide algust.

Abiained

See ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Mitmed mehhanismid võivad aidata kaasa HMG Co-A reduktaasi inhibiitorite võimalikele koostoimetele. Ravimid või taimsed preparaadid, mis inhibeerivad teatud ensüüme (nt CYP3A4) ja/või transporter (nt OATP1B) radu, võivad suurendada simvastatiini ja simvastatiinhappe plasmakontsentratsiooni, mistõttu võib müopaatia/rabdomüolüüsi tekke risk suurenedada.

Lugege kõigi samaaegselt kasutatavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid, et saada lisateavet võimalike koostoimete kohta simvastatiiniga ja/või ensüümi või transporterite muutuste ning annuse ja raviskeemi kohandamise kohta.

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Farmakodünaamilised koostoimed

Koostoimed lipiidide sisaldust alandavate ravimitega, mis võivad monoterapiiana põhjustada müopaatiat

Müopaatia, sh rabdomüolüüsi, tekkerisk on fibraatide ja niatsiini (nikotiinhappe annuse ≥ 1 g ööpäevas) samaaegsel kasutamisel suurenenud. Lisaks põhjustab farmakokineetiline koostoime gemfibrosiiliga simvastatiini sisalduse suurenemise plasmas (vt allpool "Farmakokineetilised koostoimed" ning lõigud 4.2 ja 4.4). Puuduvad andmed, et simvastatiini ja fenofibraadi koosmanustamisel oleks müopaatia tekkerisk suurem kui mõlema ravimi eraldi manustamisel esinevate riskide summa. Teiste fibraatide kohta adekvaatsed ohutusseire ja farmakokineetika andmed puuduvad. Müopaatia/rabdomüolüüsi harvaesinevaid juhte on seostatud simvastatiini manustamisega koos niatsiini lipiide modifitseerivate annustega (≥ 1 g ööpäevas) (vt lõik 4.4).

Farmakokineetilised koostoimed

Allolevas tabelis on esitatud ravimite koostoimest ajendatud määramissoovitused (lisateave on antud tekstis; vt ka lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4)

Müopaatia/rabdomüolüüsi suurenenud riskiga seotud ravimid

Toimeaine	Ravimi määramise soovitused
<i>Tugevatoimelised CYP3A4 inhibiitorid:</i> Itrakonasool Ketokonasool Posakonasool Vorikonasool Erütromütsiin Klaritromütsiin Telitromütsiin HIV-proteaasi inhibiitorid (nt nelfinaviir) Botsepreviir Telapreviir Nefasodoon	Simvastatiiniga koos vastunäidustatud
Gemfibrosiil	Hoiduge, kuid vajadusel ärge ületage simvastatiin 10 mg ööpäevast annust
Tsüklosporiin Danasool Teised fibraadid (v.a fenofibraat)	Ärge ületage annust 10 mg simvastatiini ööpäevas
Niatsiin (nikotiinhape) (≥ 1 g/ööpäevas)	Asiaatidest patsientidele ei soovitata koos simvastatiiniga
Amiodaroon Verapamiil Diltiaseem Amlodipiin Elbasviir Grasopreviir	Ärge ületage annust 20 mg simvastatiini ööpäevas
Fusidiinhape	Simvastatiini ei tohi manustada samaaegselt fusidiinhappega.
Lomitapiid	HoFHga patsientidel ei tohi simvastatiini ööpäevane annus ületada 40 mg
Greipfruudimahl	Simvastatiini kasutamisel hoiduge greipfruudimahlast

Teiste ravimite toime simvastatiinile

CYP3A4 puudutavad koostoimed

Simvastatiin on tsütokroom P450 3A4 substraat. Tugevad tsütokroom P450 3A4 inhibiitorid suurendavad müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkeriski, suurendades simvastatiinravi ajal HMG-CoA reduktaasi inhibeerivat aktiivsust plasmas. Sellisteks inhibiitoriteks on itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin, HIV-proteaasi inhibiitorid (nt nelfinaviir), botsepreviir, telapreviir, nefasodoon ja kobitsistaati sisaldavad ravimid. Samaaegne intrakonasooli manustamine põhjustas rohkem kui 10-kordse simvastatiinhappe (aktiivne beeta-hüdroksühappe metaboliit) kontsentratsiooni suurenemise. Telitromütsiin põhjustas 11-kordse simvastatiinhappe kontsentratsiooni suurenemise.

Seetõttu on koosmanustamine itrakonasooli, ketokonasooli, posakonasooli, vorikonasooli, HIV-proteaasi inhibiitorite (nt nelfinaviir), botsepreviiri, telapreviiri, erütromütsiini, klaritromütsiini, telitromütsiini, nefasodooni ja kobitsistaati sisaldavate ravimitega vastunäidustatud. Samuti on

vastunäidustatud simvastatiini koosmanustamine gemfibrosiili tsüklosporiini ja danasooliga. Kui ravi itrakonasooli, ketokonasooli, posakonasooli, erütromütsiini, klaritromütsiini või telitromütsiiniga on vältimatu, tuleb simvastatiini manustamine ravi ajaks katkestada. Ettevaatlik tuleb olla ka simvastatiini kombineerimisel teatud teiste, nõrgemate CYP3A4 inhibiitoritega: flukonasooli, verapamiili ja diltiaseemiga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Flukonasool

Simvastatiini ja flukonasooli samaaegsel manustamisel on harvadel juhtudel teatatud rabdomüolüüsi tekkest (vt lõik 4.4).

Tsüklosporiin

Samaaegsel tsüklosporiini manustamisel suureneb müopaatia/rabdomüolüüsi tekkerisk, eelkõige simvastatiini suuremate annuste korral (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Seetõttu ei tohiks simvastatiini ööpäevane annus samaaegselt tsüklosporiini manustavatel patsientidel ületada 10 mg. Kuigi koostoime mehhanism ei ole täielikult teada, suurendab tsüklosporiin simvastatiinhappe AUC_i, eeldatavasti osaliselt CYP3A4 inhibeerimise kaudu.

Danasool

Danasooli samaaegsel manustamisel koos simvastatiini suuremate annustega suureneb müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkerisk (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Gemfibrosiil

Gemfibrosiil suurendab simvastatiinhappe AUC_i 1,9 korda, tõenäoliselt inhibeerides glükuronidatsiooni (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Amiodaroon

Amiodarooni samaaegsel manustamisel koos simvastatiini suuremate annustega suureneb müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkerisk (vt lõik 4.4). Ühes käimasolevas kliinilises uuringus esines müopaatia 6% patsientidest, kes said 80 mg simvastatiini koos amiodarooniga. Seetõttu ei tohi patsientidel, kes saavad samaaegselt ravi amiodarooniga, ületada simvastatiini ööpäevast annust 20 mg, välja arvatud juhul kui kliiniline kasu kaalub tõenäoliselt üles suurenenud riski müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkeks.

Kaltsiumikanali blokaatorid

Verapamiil

Verapamiili samaaegsel manustamisel koos 40 mg või 80 mg simvastatiiniga suureneb müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkerisk (vt lõik 4.4). Ühes farmakokineetika uuringus põhjustas samaaegne verapamiili manustamine 2,3-kordse simvastatiinhappe kontsentratsiooni suurenemise, eeldatavasti osaliselt läbi CYP3A4 inhibeerimise. Seetõttu ei tohi samaaegset verapamiilravi saavatel patsientidel olla simvastatiini annus suurem kui 20 mg ööpäevas, v.a juhul, kui ravist saadav kasu ületab tõenäoliselt müopaatia ja rabdomüolüüsi suurenenud tekkeriski.

Diltiaseem

Diltiaseemi ja 80 mg simvastatiini koos manustamisel suureneb risk müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkeks (vt lõik 4.4). Ühes farmakokineetika uuringus põhjustas samaaegne diltiaseemi manustamine 2,7-kordse simvastatiinhappe kontsentratsiooni suurenemise, eeldatavasti osaliselt läbi CYP3A4 inhibeerimise. Seetõttu ei tohi samaaegset diltiaseemravi saavatel patsientidel olla simvastatiini annus suurem kui 20 mg ööpäevas.

Amlodipiin

Amlodipiinraviga patsientidel, kes saavad samaaegselt simvastatiini, on suurenenud risk müopaatia tekkeks. Farmakokineetilises uuringus põhjustas amlodipiini samaaegne manustamine ekspositsiooni 1,6-kordse suurenemise simvastatiinhappele. Seetõttu ei tohi patsientidel, kes saavad samaaegselt ravi amlodipiiniga, ületada simvastatiini ööpäevast annust 20 mg.

Lomitapiid

Müopaatia ja rbdmüolüüsi tekkerisk võib suurenda lomitapiidi ja simvastatiini koosmanustamisel (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Seetõttu ei tohi HoFHga patsientidel lomitapiidi sisaldava ravimiga koosmanustamisel simvastatiini annus ületada 40 mg ööpäevas.

OATP1B1-transportvalgu inhibiitorid

Simvastatiinhape on OATP1B1-transportvalgu substraat. OATP1B1-transportvalgu inhibiitorite samaaegne manustamine võib viia simvastatiinhappe plasmakontsentratsioonide ja müopaatia tekkeriski suurenemiseni (vt lõik 4.3).

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 4.3).

Niatsiin (nikotiinhape)

Müopaatia/rbdmüolüüsi juhte on harva seostatud simvastatiini manustamisega samaaegselt niatsiini (nikotiinhappe) lipiide modifitseerivate annustega (≥ 1 g ööpäevas). Farmakokineetilises uuringus põhjustas 20 mg simvastatiini ja 2 g nikotiinhappe toimeainet prolongeeritult vabastava üksikannuse samaaegne manustamine simvastatiini ja simvastatiinhappe AUC ning simvastatiinhappe C_{\max} plasmakontsentratsiooni mõõduka suurenemise.

Fusidiinhape

Müopaatia, sh rbdmüolüüsi, tekkeriski võib suurendada süsteemse fusidiinhappe ja satiinide samaaegne manustamine. Selle koostoime mehhanism (kas see on farmakodünaamiline või farmakokineetiline või mõlemad) on veel teadmata. Seda kombinatsiooni saavatel patsientidel on teatatud rbdmüolüüsist (sh surmaga lõppenud juhud).

Kui ravi fusidiinhappega on vajalik, tuleb ravi simvastatiiniga katkestada kogu fusidiinhapperavi ajaks (vt ka lõik 4.4).

Greipfruudimahl

Greipfruudimahl on tsütokroom P450 3A4 inhibiitor. Greipfruudimahla joomine suurtes kogustes (üle 1 liitri päevas) simvastatiinravi ajal põhjustas 7-kordse simvastatiinhappe kontsentratsiooni suurenemise. 240 ml greipfruudimahla joomine hommikul ning simvastatiini manustamine õhtul põhjustas samuti nimetatud kontsentratsiooni 1,9-kordse suurenemise. Seetõttu tuleb simvastatiinravi ajal greipfruudimahla joomisest hoiduda.

Kolhitsiin

Harvadel juhtudel on teatatud müopaatia ja rbdmüoloosi tekkimisest kolhitsiini ja simvastatiini samaaegsel manustamisel neerupuudulikkusega patsientidele. Sellist kombinatsiooni võtvate patsientide puhul on soovitatav hoolikas kliiniline jälgimine.

Rifampitsiin

Kuna rifampitsiin on tugev P450 3A4 indutseerija, siis patsiendid, kes saavad rifampitsiini pikaajalist ravi (nt tuberkuloosi raviks), võivad kogeda simvastatiini efektiivsuse kadumist. Farmakokineetilises uuringus tavaliste vabatahtlikega manustamisel koos rifampitsiiniga simvastatiinhappe plasmakontsentratsiooni kõvera alune pindala (AUC) vähenes 93%.

Simvastatiini toime teiste ravimite farmakokineetikale

Simvastatiinil puudub tsütokroom P450 3A4 inhibeeriv toime. Seetõttu ei mõjuta simvastatiin eeldatavalt tsütokroom P450 3A4 kaudu metaboliseeruvate ainete plasmakontsentratsioone.

Suukaudsed antikoagulandid

Kahes kliinilises uuringus (üks tervetel vabatahtlikel ja teine hüperkolesteroleemiaga patsientidel) suurendas simvastatiin annuses 20...40 mg ööpäevas mõõdukalt kumariini rühma antikoagulantide toimet: protrombiiniaeg (INR) pikenes võrreldes algväärtusega vabatahtlikel 1,7-lt 1,8-ni ning patsientidel 2,6-lt 3,4-ni. Väga harva on teatatud pikenenud INRst. Kumariini rühma antikoagulante

saavatel patsientidel tuleks enne simvastatiinravi algust ja varajases raviperioodis piisavalt sageli mõõta protrombiiniaega, et vältida märkimisväärsed protrombiiniaja kõikumised. Pärast stabiilse protrombiiniaja saavutamist võib protrombiiniaega edaspidi mõõta kumariini rühma antikoagulante saavale patsiendile soovitatud tavaliste intervallidega. Simvastatiini annuse muutmisel või ravi katkestamisel tuleb sama protseduuri korrata. Patsientidel, kes antikoagulantravi ei saa, ei ole seoses simvastatiini kasutamisega esinenud veritsemisprobleeme ega protrombiiniaja muutusi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Simvastatin-ratiopharm 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 HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite rasedusaegse kasutamisega seotud kaasasündinud anomaaliade esinemisest. Samas, ligikaudu 200 raseduse andmete prospektiivsel analüüsil, kus naised kasutasid esimesel trimestril kas simvastatiini või mõnda teist sarnast HMG-CoA reduktaasi inhibiitorit, leiti, et kaasasündinud anomaaliade sagedus oli sama, mis üldpopulatsioonis. Uuritud raseduste arv oli statistiliselt piisav, et vältida 2,5- või enamakordne kaasasündinud anomaaliade esinemissageduse tõus võrreldes üldpopulatsiooniga.

Kuigi puuduvad tõendid selle kohta, et simvastatiini või muud sarnast HMG-CoA reduktaasi inhibiitorit kasutanud emade järglastel esineb enam kaasasündinud anomaaliaid kui üldpopulatsioonis, tuleb meeles pidada, et ema ravi simvastatiiniga võib vähendada mevalonaadi sisaldust loote organismis. Mevalonaat on kolesterooli biosünteesi prekursor. Ateroskleroos on krooniline protsess ning rasedusaegne lipiidide sisaldust langetava ravi katkestamine mõjutab pikaajalises perspektiivis primaarse hüperkolesteroleemiaga seotud riske vähe. Seetõttu ei tohi Simvastatin-ratiopharm'i kasutada naised, kes on rasedad, soovivad rasestuda või oletavad, et nad on rasedad. Ravi Simvastatin-ratiopharm'iga tuleb katkestada kogu raseduse ajaks või kuni on kindlaks tehtud, et naine ei ole rase.

Imetamine

Ei ole teada, kas simvastatiin või tema metaboliidid erituvad rinnapiima. Simvastatin-ratiopharm'i kasutavad emad ei tohi last rinnaga toita, kuna paljud ravimid erituvad rinnapiima ning võimalik on tõsiste kõrvaltoimete teke (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Kliiniliste uuringute andmed simvastatiini mõjude kohta inimese fertiilsusele puuduvad. Simvastatiinil ei olnud mõju isaste ja emaste rottide fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Simvastatin-ratiopharm ei oma märkimisväärselt toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Autojuhtimise ja masinate käsitsemise korral tuleb aga arvestada, et ravimi turuletuleku järgselt on harva teatatud peeringluse tekkest.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevalt on toodud kõrvaltoimed, mida on täheldatud kas kliiniliste uuringute käigus ja/või pärast müügiloa saamist kliinilise kasutamise käigus. Nende esinemissageduse kategoriseerimisel on kasutatud andmeid, mis pärinevad ulatuslikest, pikaajalistest, platseebo-kontrollitud kliinilistest uuringutest, kaasa arvatud HPS ja 4S, milles osales vastavalt 20536 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. Harvaesinenud kõrvaltoimeteks määratleti kõrvaltoimed, mille esinemissagedus simvastatiini rühmas oli nendes uuringutes madalam kui platseeborühmas või sellega võrreldav ning samasuguseid kõrvaltoimeid on teatatud ka spontaanselt.

HPS uuring (vt lõik 5.1) hõlmas 20536 patsienti, kes said simvastatiini annuses 40 mg ööpäevas (n=10269) või kellele manustati platseebot (n=10267). 5 aastat kestnud uuringus oli kõrvaltoimete profiil simvastatiini kasutamisel annuses 40 mg ööpäevas võrreldav platseeborühma kõrvaltoimete profiiliga. Kõrvaltoimete tõttu katkestati ravi mõlemas grupis sarnaselt (4,8% 40 mg simvastatiini ning 5,1% platseebot saanud patsientidest). Müopaatiat esines vähem kui 0,1%-l 40 mg simvastatiiniga ravitud patsientidest. Transaminaaside aktiivsuse suurenemist (korduvatel analüüsidel > 3 korra üle normi ülemise piiri) esines 0,21%-l (n=21) 40 mg simvastatiini saanud patsientidel ning 0,09%-l (n=9) platseebot saanutel.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on jaotatud järgmiste sagedusastmete järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), 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

Silma kahjustused

Harv: ähmane nägemine, nägemiskahjustus

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

Naha- ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: lööve, sügelus, alopeetsia

Väga harv: lihhenoidne ravimireaktsioon

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Harv: müopaatia (sh müosiit), rabdomüolüüs, millega võib kaasneda müoglobinuuriast tingitud äge neerupuudulikkus (vt lõik 4.4), müalgia, lihaskrambid

Väga harv: lihasrebend

Teadmata: tendinopaatia, mis mõnikord tüsistub rebendiga, immuunvahendatud nekrotiseeriv müopaatia (vt lõik 4.4)

* Kliinilises uuringus esines müopaatiat sagedamini patsientidel, kes said raviks 80 mg simvastatiini ööpäevas, võrreldes patsientidega, keda raviti 20 mg-ga ööpäevas (esinemissagedus vastavalt 1,0% ja 0,02%).

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga harv: günekomastia
Teadmata: seksuaalne düsfunktsioon

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv: asteenia

Harva on teatatud ülitundlikkussündroomi tekkest, mille puhul on esinenud järgmised nähud/sümpтомid: angiödem, luupusesarnane sündroom, reumaatiline polümüalgia, dermatomüosiit, vaskuliit, trombotsütopeenia, eosinofiilia, erütrotsüütide settekiiruse tõus, artriit ja artralgia, nõgestõbi, valgustundlikkus, palavik, nahaõhetus, düspnoe ja halb enesetunne.

Uuringud

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

Mõnede statiinide kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

- unehäired, sh unetus ja hirmuunenäod
- mäluhäired
- seksuaalfunktsiooni häired
- depressioon
- erandjuhtudel interstitsiaalne kopsuhaigus, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4)
- suhkurtõbi. Sagedus sõltub riskitegurite olemasolust või puudumisest (vere glükoosisisaldus $\geq 5,6$ mmol/l tühja kõhuga, kehamassiindeks > 30 kg/m², suurenenud triglütseriidide sisaldus, anamneesis kõrge vererõhk).

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 simvastatiinravi saanud grupis ohutus- ja taluvusnäitajad üldiselt sarnased platseebot saanud grupis täheldatuga. Pikaajalised toimed kehalisele, intellektuaalsele ja seksuaalsele küpsemisele on teadmata. Käesoleval ajal 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 müügiloo 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 tuleks 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-hüdroksühapeks, millel on tugev HMG CoA reduktaasi (3-hüdroksü-3-metüülglutarüül koensüüm A reduktaasi) inhibeeriv toime. HMG CoA reduktaas on ensüüm, mis 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 madala tihedusega lipoproteiinist (VLDL) ning kataboliseerub peamiselt kõrge afiinsusega LDL-retseptorite kaudu. Simvastatiini LDL-sisaldust alandav toime võib olla tingitud nii VLDL-kolesterooli kontsentratsiooni vähendamisest kui ka LDL-retseptori induktsioonist, mille tulemusena LDL-kolesterooli toodetakse vähem ning lagundatakse rohkem. Simvastatiinravi ajal alaneb oluliselt ka apolipoproteiin B sisaldus. Lisaks suurendab simvastatiin mõõdukalt HDL-kolesterooli sisaldust ja vähendab triglütseriidide sisaldust vereplasmas. Nende muutuste tulemusena vähenevad üldkolesterooli/HDL-kolesterooli ja LDL-kolesterooli/HDL-kolesterooli suhted.

Südame isheemiatõve kõrge risk või olemasolev südame isheemiatõbi

HPS (*Heart Protection Study*) uuringus hinnati simvastatiinravi efektiivsust 20536-l hüperlipideemiaga või hüperlipideemiata ning südame isheemiatõvega, mõne teise oklusiivse arterite haigusega või suhkurtõvega 40...80-aastasel patsiendil. Selles uuringus sai keskmiselt viie aasta jooksul 10269 patsienti 40 mg simvastatiini ööpäevas ning 10267 patsienti sai platseebot. Uuringu alustamisel oli 6793 (33%) patsiendil LDL-kolesterooli sisaldus alla 116 mg/dl; 5063 (25%) patsiendi näitaja oli vahemikus 116...135 mg/dl ja 8680 (42%) patsiendi näitaja üle 135 mg/dl.

Ravi simvastatiiniga annuses 40 mg ööpäevas vähendas võrreldes platseeboga oluliselt üldsuresuse 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%). Mitte-vaskulaarsete 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 (sh aortkoronaarne šunteerimine ja perkutaanne transluminaalne koronaarangioplastika) ning perifeersetes veresoontes ja teistes mittekoronaarsetes veresoontes revaskularisatsiooni protseduuride vajadust vastavalt 30% ($p<0,0001$) ja 16% ($p=0,006$) võrra. Simvastatiin vähendas insuldiriski 25% ($p<0,0001$) võrra, mis tähendab isheemiliste insuldijuhtude vähenemist 30% ($p<0,0001$) võrra. Lisaks vähendas simvastatiin diabeediga patsientide alarühmis suurte veresoonte tüsistuste, sh perifeersetes revaskularisatsiooni protseduuride (kirurgia või angioplastika), alajäseme amputatsiooni ja säärehaavandite riski 21% ($p=0,0293$) võrra. Haigusjuhtude määra proportsionaalne vähenemine oli kõigis uuritud patsientide alarühmides sarnane, sh koronaarhaigusega patsientidel, kuid kellel esines tserebrovaskulaarne haigus või perifeersetes arterite haigus, nii meestel kui naistel, patsientidel, kes olid uuringusse kaasamisel nooremad või vanemad kui 70 aastat, hüpertensiooniga või ilma hüpertensioonita patsientidel ja ka nendel, kellel LDL-kolesterooli sisaldus oli uuringusse kaasamisel alla 3,0 mmol/l.

Skandinaavia Simvastatiini Elulemuse Uuringus (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*, 4S) hinnati simvastatiini ravi toimet üldsuresusele 4444 südame isheemiatõvega patsiendil, kellel üldkolesterooli algväärtus oli 212...309 mg/dl (5,5...8,0 mmol/l). Selles multitsentrilises randomiseeritud topelpimedas platseebo-kontrollitud uuringus said stenokardiaga või varasema müokardiinfarktiga (MI) patsiendid dieetravi, standardset hooldust ning keskmiselt 5,4 aasta jooksul kas 20...40 mg simvastatiini ööpäevas ($n=2221$) või platseebot ($n=2223$). Simvastatiin vähendas suremuse riski 30% (absoluutne riski vähenemine 3,3%). Südameisheemiatõve 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%. Lisaks vähendas simvastatiin märkimisväärselt letaalseid ja mitteletaalseid ajuveresoonte haigusjuhtude (insult ja transitoorsed isheemilised atakid) tekkeriski 28% võrra. Uuringurühmade mitte-kardiovaskulaarse suremuse osas statistiliselt olulisi erinevusi ei esinenud.

Primaarne hüperkolesteroleemia ja segatüüpi hüperlipideemia

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

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

Topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus randomiseeriti 175 heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga (heFH) 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 sisaldus >189 mg/dl. Simvastatiini annus (üks kord ööpäevas õhtul) 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 toimel 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 grupis ja 207,8 mg/dl (vahemik: 128,0...334,0 mg/dl) platseebogrupis.

Pärast 24 nädalat kestnud simvastatiinravi (annust suurendati 10 mg-st 20 mg ja kuni 40 mg-ni päevas 8-nädalaste intervallide järel) oli simvastatiini toimel 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 kindlaks tehtud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Simvastatiin on inaktiivne laktoon, mis *in vivo* hüdrolyüsib kiiresti vastavaks beeta-hüdroksühappeks, mis on tugev HMG CoA reduktaasi inhibiitor. Hüdrolyüs toimub peamiselt maksas; inimese vereplasmas toimub hüdrolyüs väga aeglaselt.

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

Imendumine

Inimese seedetraktist imendub simvastatiin hästi ning allub maksas ulatuslikule esmase passaaži metabolismile. Metaboliseerumise ulatus maksas sõltub verevoolust maksas. Maks on ravimi aktiivse vormi esmaseks toimimiskohaks. Simvastatiini suukaudsel manustamisel on beeta-hüdroksühappe kogus süsteemses vereringes vähem kui 5% manustatud annusest. Ravimi aktiivsete inhibiitorite maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saabub ligikaudu 1...2 tunni pärast simvastatiini manustamist. Toit ei mõjuta ravimi imendumist.

Simvastatiini üksik- ja korduvate annuste farmakokineetikast nähtub, et ravim ei kumuleeru organismis ka pärast mitmekordset annustamist.

Jaotumine

Simvastatiin ja tema aktiivne metaboliit seonduvad vereplasma valkudega rohkem kui 95% ulatuses.

Eritumine

Simvastatiin transporditakse aktiivselt hepatotsüütidesse transporteri OATP1B1 abil. Simvastatiin on CYP 3A4 substraat (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Peamisteks vereplasmas leiduvateks simvastatiini metaboliitideks on beeta-hüdroksühape ja veel neli aktiivset metaboliiti. Radioaktiivselt märgistatud simvastatiini suukaudsel manustamisel inimesele eritus 96 tunni jooksul 13% radioaktiivset ravimist uriiniga ning 60% väljaheitega. Väljaheitega eritunud ravimi kogus vastab nii imendunud ning sapiga

eritunud kui ka imendumata ravimi hulga. Beeta-hüdroksühappe intravenoosel süstimisel oli selle poolväärtusaeg keskmiselt 1,9 tundi. Inhibiitoritena eritus intravenooselt manustatud annusest keskmiselt ainult 0,3%.

SLCO1B1 geeni c.521T>C alleeli kandjatel on madalam OATP1B1 aktiivsus. Peamise aktiivse metaboliidi simvastatiinhappe keskmine ekspositsioon (AUC) C alleeli heterosügootsetel kandjatel (CT) on 120% ja homosügootsetel kandjatel (CC) 221% võrreldes patsientidega, kellel on kõige levinum genotüüp (TT). Euroopa populatsiooni hulgas on C alleeli esinemissagedus 18%. SLCO1B1 polümorfismiga patsientidel on simvastatiini suurenenud ekspositsiooni risk, mis võib põhjustada suurenenud riski rabdomüolüüsi tekkeks (vt lõik 4.4).

Simvastatiin on BCRP väljavoolu transporteri substraat.

Patsientide erirühmad

SLCO1B1 polümorfism

SLCO1B1 geeni c.521T> C alleeli transportijatel on madalam OATP1B1 aktiivsus. Kõige rohkem levinud genotüübiga (TT) patsientidel on peamise aktiivse metaboliidi, simvastatiinhappe keskmine ekspositsioon (AUC) C-alleeli heterosügootsetel transportijatel (CT) 120 % ja homosügootsetel (CC) transportijatel 221 %. Euroopa elanikkonna hulgas on C-alleeli esinemissagedus 18 %. Simvastatiinhappe ekspositsiooni suurenemise risk esineb SLCO1B1 polümorfismiga patsientidel, mis võib põhjustada suurenenud rabdomüolüüsi riski (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakodünaamika, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse konventsionaalsed uuringud loomadel ei näidanud täiendavaid riske patsientidele peale farmakoloogilise mehhanismi poolt põhjustatud toime. Maksimaalselt talutavate annuste manustamisel rottidele ja küülikutele ei põhjastanud simvastatiin loote väärarendeid ega mõjutanud viljakust, reproduktiivfunktsiooni ega vastsündinu arengut.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat, eelželatiniseeritud maisitärklis, mikrokristalliline tselluloos, sidrunhappe monohüdraat, askorbiinhape, butüülhüdroksüanisool (E320), magneesiumstearaat.

Kate:

Opadry 33G24690 roosa (Simvastatin-ratiopharm 10 mg)

Hüpromelloos

Laktoosmonohüdraat

Titaandioksiid (E171)

Makrogool PEG 3350

Triatsetiin

Punane raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172)

Opadry 33627286 helepruun (Simvastatin-ratiopharm 20 mg)

Hüpromelloos

Laktoosmonohüdraat

Titaandioksiid (E171)

Makrogool PEG 3350

Triatsetiin

Punane raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172)

Opadry 33624687 roosa (Simvastatin-ratiopharm 40 mg)

Hüpromelloos

Laktoosmonohüdraat

Titaandioksiid (E171)

Makrogool PEG 3350

Triatsetiin

Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabletid on pakendatud PVC/PE/PVDC-alumiinium blisterpakenditesse, milles on 30 või 50 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

ratiopharm GmbH,

Graf-Arco-Str. 3,

89079 Ulm,

Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Simvastatin-ratiopharm, 10 mg: 412503

Simvastatin-ratiopharm, 20 mg: 412603

Simvastatin-ratiopharm, 40 mg: 412403

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/ MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

4.04.2003/28.03.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISEKUUPÄEV

Juuni 2020