

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vasilip, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vasilip, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vasilip, 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*

Teadaolevat toimet omav abiaine

	10 mg tabletid	20 mg tabletid	40 mg tabletid
laktoos	64,53 mg	129,05 mg	258,11 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Vasilip 10 mg õhukese polümeerikattega, ümmargused, kergelt kaksikkumerad valged tabletid.

Vasilip 20 mg õhukese polümeerikattega, ümmargused, kergelt kaksikkumerad valged tabletid.

Vasilip 40 mg õhukese polümeerikattega, ümmargused, kergelt kaksikkumerad valged tabletid, 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 keheline koormus, kehakaalu vähendamine) ei ole andnud soovitud tulemust.

Homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia ravi täiendavalt dieedile ja verelipiidide 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, nii normaalse kui kõrgeenenud kolesteroolitaseme korral, täiendavalt teiste riskifaktorite vähendamisele ja muule kardioprotektiivsele ravile (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on vahemikus 5...80 mg ööpäevas, manustatuna suukaudselt ühekordse annusena

õhtul. Vajadusel võib annust korrigeerida mitte sagedamini kui 4-nädalaste intervallidega maksimaalse annuseni 80 mg ööpäevas ühekordse annusena õhtul. 80 mg maksimaalannus on soovitatav ainult raske hüperkolesteroleemia ja kardiovaskulaarsete tüsistuste kõrge 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).

Hüperkolesteroleemia

Patsient peab olema standardsel kolesteroolitasel vähendaval dieedil ning peab jätkama seda dieeti ka Vasilip-ravi ajal. Tavaline algannus on 10...20 mg ööpäevas, mis võetakse üksikannusena õhtul. Patsientidel, kes vajavad suuremat LDL-kolesterooli langetamist (üle 45%) võib ravi alustada annusest 20...40 mg ööpäevas, manustatuna üksikannusena õhtul. Annust võib vajadusel korrigeerida eelpooltoodud juhise kohaselt.

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia (*homozygous familial hypercholesterolaemia*, HoFH)

Kontrollitud kliinilise uuringu tulemustele tuginedes on soovitatav annustamisskeem järgmine: 40 mg õhtuti mg mg mg mg. Neil patsientidel tuleks Vasilip'i kasutada täiendava ravimina teiste vereliipiidide taset vähendavate ravivõtete kõrval (nt LDL-aferees) või juhul, kui neid ravivõtteid ei saa rakendada.

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

Kardiovaskulaarne preventatsioon

Südame isheemiatõve kõrge riskiga patsientidel (hüperlipideemiaga või ilma) on tavaline Vasilip'i algannus 20...40 mg ööpäevas, mis võetakse 1 annusena õhtul. Medikamentooset ravi võib alustada samaaegselt koos dieedi ja kehalise koormusega. Annust võib vajadusel korrigeerida eelpooltoodud juhise kohaselt.

Kaasnev ravi

Vasilip on efektiivne nii monoterapiiana või kombineerituna sapphapete sekvestrantidega. Ravimit tuleb manustada kas rohkem kui 2 tundi enne või rohkem kui 4 tundi pärast sapphapete sekvestrantide manustamist.

Vasilip'iga samaaegselt fibraate (va gemfibrosiil või fenofibraat) (vt lõik 4.3) manustavatel patsientidel ei tohi ületada Vasilip'i annust 10 mg ööpäevas. Vasilip'iga samaaegselt amiodaroni, amlodipiini, verapamiili, diltiaseemi või elbasviiri või grasopreviiri sisaldavaid ravimeid manustavatel patsientidel ei tohi Vasilip'i 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 (kreatiniini kliirens <30 ml/min), tuleb ravimi manustamist üle 10 mg ööpäevas tõsiselt kaaluda ning vajadusel manustada ettevaatusega.

Eakad

Annuste kohandamine ei ole vajalik.

Kasutamine lastel ja noorukitel (10...17-aastastel)

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 õhtul. Enne simvastatiiniga ravi alustamist peavad lapsed ja noorukid olema standardsel kolesteroolitasel vähendaval dieedil ning jääma sellele dieedile simvastatiinravi ajal.

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 ja 5.1). Annust tohib korrigeerida nelja või enama nädala järel.

Simvastatiini kasutamise kogemus puberteedieelses eas lastel on piiratud.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.
- Aktiivne maksahaigus või ebaselge püsivalt kõrgenenud transaminaaside aktiivsus 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, nefasodoon ja ravimid, mis sisaldavad kobitsistaati) samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- Gemfibrosiili, tsüklosporiini või danasooli samaaegne kasutamine (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 müopaatia, mille sümptomiteks on lihasvalu, -hellus või -nõrkus ning millega kaasneb kreatiniinkinaasi (CK) plasmataseme tõus normi ülemisest piirist 10 korda suuremaks. Mõnikord väljendub müopaatia rabdomüolüüsina, müoglobiinuuriale võib sekundaarselt tekkida äge neerupuudulikkus.

Väga harvadel juhtudel on kirjeldatud surmajuhte. Müopaatia risk on suurem, kui HMG-CoA reduktaasi inhibiitori tase on plasmas kõrge.

Nagu ka teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite puhul on müopaatia/rabdomüolüüsi tekkerisk annusest sõltuv. 41413 simvastatiiniga ravitud patsiendist, kellest 24747 (ligikaudu 60%) said ravi vähemalt 4 aastat, koosnevas kliiniliste uuringute andmebaasis oli müopaatia esinemissagedus vastavalt simvastatiini annustele 20 mg, 40 mg ja 80 mg ööpäevas ligikaudu 0,03%, 0,08% ja 0,61%. Neis uuringutes jälgiti patsiente hoolikalt ja mõned koostoimeid põhjustavad ravimid jäeti välja.

Kliinilises uuringus, kus raviti müokardiinfarkti anamneesiga patsiente simvastatiini annusega 80 mg ööpäevas (keskmine järeltegevus 6,7 aastat), oli müopaatia esinemissagedus ligikaudu 1,0% võrreldes 0,02%-ga patsientide puhul, keda raviti annusega 20 mg ööpäevas. Ligikaudu pooled müopaatia juhtudest ilmsid ravi esimese aasta jooksul. Müopaatia esinemissagedus iga järgneva aasta jooksul oli ligikaudu 0,1% (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Müopaatiarisk on suurem 80 mg simvastatiini võtvatel patsientidel, kui nendel, kes saavad teist statiinidel põhinevat ravi, millel on samasugune LDL-C-d vähendav toime. Seetõttu tohib Vasilip 80 mg annust kasutada ainult raske hüperkolesteroleemia ja suure kardiovaskulaarse tüsistuste riskiga patsientidel, kellel ravi väiksemate annustega ei ole saavutanud eesmärki ja juhul, kui kasulikkus ületab võimaliku riski. 80 mg simvastatiini võtvatel patsientidel, kes vajavad koostoimet avaldavaid aineid, tuleb kasutada väiksemat simvastatiini annust või teist statiinidel põhinevat raviskeemi, mille korral esineb vähem ravimitevahelisi koostoimete riske (vt allpool „Võimalused ja vahendid teiste ravimite kasutamisel tekkivatest koostoimetest tingitud müopaatiariski vähendamiseks” ja lõigud 4.2, 4.3 ja 4.5).

Ühes kliinilises uuringus, kus kardiovaskulaarse haiguse kõrge 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

uuringuks olid ainsaks hinnatud Aasia rahvaks hiinlased, tuleb simvastatiini määramisel asiaatidest patsientidele olla ettevaatlik ja kasutada väikseimat vajalikku annust.

Transportvalgude nõrgenenud funktsioon

Maksa OATP-transportvalgude nõrgenenud funktsioon võib suurendada simvastatiinhappe süsteemset ekspositsiooni ning müopaatia ja rabdomüolüüsi riski. Nõrgenenud funktsioon võib tekkida ravimite (nt tsüklosporiin) koostoimest põhjustatud inhibeerimise tõttu või patsientidel, kes on SLCO1B1 c.521T>C genotüübi kandjad.

Patsientidel, kelle SLCO1B1 geeni alleel (c.521T>C) on kodeeritud vähemaktiivse OATP1B1 valgu jaoks, on simvastatiinhappe süsteemne ekspositsioon ja müopaatia risk suurem. Ilma geneetiliste analüüsideta on simvastatiini suure annusega (80 mg) seotud müopaatia risk üldiselt ligikaudu 1%. Uuringu SEARCH tulemuste põhjal on homosügootse C-alleeli kandjatel (CC genotüüp), keda ravitakse 80 mg, müopaatia risk ühe aasta jooksul 15%, samas kui heterosügootse C-alleeli kandjatel (CT genotüüp) on see 1,5%. Kõige levinuma genotüübiga patsientide (TT genotüüp) vastav risk on 0,3% (vt lõik 5.2). Kui võimalik tuleb kaaluda riski/kasu suhte hindamise osana genotüübi määramist C-alleeli olemasolu kindlaks tegemiseks enne 80 mg simvastatiini määramist igal patsiendil ning vältida kõrgeid annuseid neil, kes on leitud kandvat genotüüpi CC. Kuid geeni puudumine genotüübi määramisel ei välista siiski müopaatia tekkimise võimalust.

Kreatiniinkinaasi sisalduse määramine

Kreatiniinkinaasi (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 kellel simvastatiini annust suurendatakse, tuleb teavitada müopaatia tekkeriskist ning vajadusest ebaselgel põhjusel tekkinud lihasvalust, lihaste hellusest või lihasnõrkusest arstile otsekohe teada anda.

Ettevaatus on vajalik ka nende patsientide ravimisel, kellel esineb rabdomüolüüsile predisponeerivaid tegureid. Selleks, et edasise ravi käigus oleks olemas CK algväärtus, tuleb see määrata kõigil patsientidel enne ravi alustamist järgmistel juhtudel:

- Eakatel (vanus \geq 65 aasta)
- Naissoost isikutel
- Neerukahjustuse korral
- Ravile allumatu hüpotüreooosi korral
- Pärilikud lihashäired patsiendi isiklikus või perekonnaanamneesis
- Varasemalt on statiin või fibraat põhjustanud lihastoksilisust
- Alkoholi liigtarvitamisel

Sellistel juhtudel tuleb kaaluda raviga seotud riske võimaliku ravist saadava kasu suhtes ja soovitatav on haige kliiniline jälgimine. Kui patsiendil on varem tekkinud lihashäireid fibraadi või statiiniga, siis sama ravimrühma teiste esindajatega tuleb ravi alustada ettevaatlikult. Kui CK algväärtus on ravi alguses märkimisväärselt suurenenud (>5 korda võrreldes normi ülemise piiriga), ei tohi ravi alustada.

Ravi ajal

Kui patsiendil tekivad statiinravi ajal lihasvalu, -nõrkus või -krampid, 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 ja tekitavad igapäevaseid vaevusi, tuleb mõelda ravi lõpetamisele ka siis, kui CK sisaldus on <5 korda üle normi ülemise piiri. Kui kahtlustatakse müopaatiat ükskõik millisel teisel põhjusel, tuleb ravi lõpetada.

Väga harvadel juhtudel on teatatud ravi ajal või pärast ravi mõndade statiinidega immuunvahendatud

nekrotiseerivast müopaatiast (IMNM). Kliiniliselt iseloomustatab IMNMI püsiv proksimaalne lihasnõrkus ja seerumi kreatiinkinaasi taseme tõus, mis püsib hoolimata statiinravi lõpetamisest (vt lõik 4.8).

Kui sümptomid taanduvad ja CK aktiivsus muutub normaalseks, võib mõelda ravi taasalustamisele sama statiiniga või ravi alustamisele mõne teise statiini väikseima annusega ja hoolika jälgimisega.

Müopaatia kõrgemat esinemissagedust on täheldatud patsientide puhul, kes saavad 80 mg (vt lõik 5.1). Soovitatav on perioodilised CK mõõtmised, sest need võivad osutada kasulikuks subkliiniliste müopaatia juhtude identifitseerimisel. Samas ei saa kindel olla, et selline jälgimine ennetaks müopaatiat.

Ravi simvastatiiniga tuleb ajutiselt katkestada mõni päev enne plaanilist ulatuslikku operatsiooni ja kui ootamatult tekib ükskõik milline tõsisem meditsiiniline või kirurgiline seisund.

Võimalused ja vahendid teiste ravimite kasutamisel tekkivatest koostoimetest tingitud müopaatiariski vähendamiseks (vt ka 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, kobitsistaati sisaldavad ravimid), aga ka gemfibrosiili, tsüklosporiini ja danasooli. Nende ravimite kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkerisk on suurenenud ka siis, kui teatud simvastatiini annustega kasutatakse samal ajal amiodarooni, amlodipiini, verapamiili või diltiaseemi (vt lõigud 4.2 ja 4.5). HoFHga patsientidel võib seda riski suurendada lomitapiidi ja simvastatiini koosmanustamine.

Seega, mis puudutab CYP3A4 inhibiitoreid, on simvastatiini samaaegne manustamine itrakonasooli, ketokonasooli, posakonasooli, vorikonasooli, HIV proteaasi inhibiitorite (nt nelfinaviir), botsepreviiri, telapreviiri, erütromütsiini, klaritromütsiini, telitromütsiini, nefasodooni ja kobitsistaati sisaldavate ravimitega vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Kui ravi itrakonasooli, ketokonasooli, posakonasooli, erütromütsiini, klaritromütsiiniga või telitromütsiiniga on vältimatu, tuleb simvastatiini manustamine ravikuuri ajaks katkestada. Veel enam, ettevaatlik tuleb olla simvastatiini kombineerimisel teatud vähem tugevate CYP3A4 inhibiitoritega: flukonasool, verapamiil, diltiaseem (vt lõigud 4.2 ja 4.5). Samaaegset greibimahla ja simvastatiini kasutamist tuleb vältida.

Simvastatiini kasutamine koos gemfibrosiiliga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Müopaatia ja rabdomüolüüsi suurenenud tekkeriski tõttu ei tohi patsientidel, kes võtavad simvastatiini koos teiste fibraatidega (v.a fenofibraat) (vt lõigud 4.2 ja 4.5), simvastatiini annus ületada 10 mg ööpäevas. Ettevaatlik tuleb olla, kui fenofibraati määratakse koos simvastatiiniga, sest mõlemad ravimid võivad eraldi manustatuna põhjustada müopaatiat.

Vasilip'i ei tohi manustada samaaegselt fusidiinhappe süsteemse ravimvormiga või seitsme päeva jooksul pärast fusidiinhappe ravi lõpetamist. Patsientidel, kellel peetakse fusidiinhappe süsteemset manustamist esmatähtsaks, tuleb statiinravi katkestada kogu fusidiinhapperavi ajaks. Statiini ja fusidiinhappe kombinatsiooni saavatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsi juhtudest (sh surmaga lõppenud juhtudest) (vt lõik 4.5). 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.

Erandjuhtudel, kui on vajalik pikemaajaline fusidiinhappe manustamine, nt tõsiste infektsioonide raviks, tuleb Vasilip'i 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. HoFHga patsientidel tuleb vältida lomitapiidi koosmanustamist simvastatiini annustega > 40 mg ööpäevas (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.5).

Patsientidel, kes võtavad mõõduka CYP3A4 inhibeeriva toimega ravimeid samal ajal simvastatiiniga, eriti suurte simvastatiini annuste korral, võib olla suurem risk müopaatia tekkeks. 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 korral, 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 samaaegselt elbasviiri või grasopreviiri sisaldavaid ravimeid saavatel patsientidel simvastatiini annus ületada 20 mg ööpäevas (vt lõik 4.5).

Müopaatia/rabdomüolüüsi harvaesinevaid juhte on seostatud HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite ja lipiide modifitseerivas annuses (≥ 1 g päevas) niatsiini (nikotiinhape) koosmanustamisega, kuigi kumbki ei põhjusta müopaatiat üksikult manustatuna.

Ühes kliinilises uuringus (jälgimisperioodi mediaan 3,9 aastat) koos 10 mg esetimiibiga või ilma selleta 40 mg/ööpäevas simvastatiini saanud kardiovaskulaarse haiguse kõrge riskiga patsientidel, kellel LDL-C tasemed olid hästi kontrollitud, ei olnud lipiide modifitseerivas annuses (≥ 1 g/ööpäevas) niatsiini (nikotiinhape) lisamisest kardiovaskulaarsetele tulemusnäitajatele täiendavat kasu. Seetõttu arstid, kes peavad vajalikuks simvastatiini ja lipiide alandavas annuses (≥ 1 g päevas) niatsiini (nikotiinhape) või niatsiini sisaldavate preparaatide kombinatsioonravi, peavad oodatavat kasu ja võimalikke riske hoolikalt võrdlema ja patsiente hoolikalt jälgima lihaskasvatuse või -nõrkuse suhtes, seda eriti ravi esimestel kuudel ja kummagi ravimi annuse suurendamisel.

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 modifitseeritult vabaneva nikotiinhape 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 (≥ 1 g/ööpäevas) niatsiiniga (nikotiinhapega), 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.

Toime maksale

Kliinilistes uuringutes on üksikutele simvastatiini kasutanud täiskasvanutele 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, kellele 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, kellel 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. Tähele tuleb panna, et ALAT võib pärineda lihastest ja seetõttu võib ALAT ja kreatiinkinaasi sisalduse suurenemine koos viidata müopaatiale (vt ülalpool „Müopaatia/rabdomüolüüs“).

Turustamisjärgselt on harva teatatud surmaga lõppevast ja mittelõppevast maksapuudulikkusest patsientidel, kes võtavad statiine, sh simvastatiini. Kui ravi ajal Vasilip'iga tekib tõsine maksakahjustus koos kliiniliste sümptomite ja/või hüperbilirubineemia või ikterusega, tuleb ravi kohe katkestada. Kui ei leita teist etioloogiat, ei tohi ravi Vasilip'iga 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 korra üle normi ülemise piiri) suurenemist plasmas. Need muutused ilmnedid peagi pärast simvastatiinravi alustamist, olid sageli mööduvad, ei põhjustanud haigusnähte ja ravi lõpetamine ei olnud vajalik.

Suhkurtõbi

Mõned tõendid viitavad sellele, et statiinide ravimiklass suurendab vere glükoosisisaldust. Seega võib mõnedel diabeeti haigestumise riskirühma kuuluvatel patsientidel hüperglükeemia saavutada taseme, mille juures tekib vajadus suhkurtõvega kaasneva hoole järele. See risk ei peaks olema siiski statiinravi lõpetamise põhjuseks, sest selle kaalub üles see, et statiinid vähendavad omakorda vaskulaarseid riske. Riiklike juhiste kohaselt tuleb riskirühma kuuluvaid patsiente (vere glükoosisisaldus 5,6...6,9 mmol/l tühja kõhuga, kehamassiindeks > 30 kg/m², triglütseriidide suurenenud sisaldus, kõrge vererõhk) jälgida nii kliiniliselt kui ka biokeemiliselt.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Üksikjuhtudel on mõnede statiinide 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 ja noorukid (10...17-aastased)

Simvastatiini ohutust ja efektiivsust heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel vanuses 10...17 aastat on hinnatud kontrollitud kliinilises uuringus, milles osalesid poisid, kes olid Tanneri skaala järgi vähemalt II arengustaadiumis ja tüdrukud, kellel oli esimesest menstruatsioonist möödunud vähemalt üks aasta. Simvastatiiniga ravitud patsientide kõrvaltoimete profiil oli üldiselt sarnane platseeboga ravitud patsientide omaga.

Üle 40 mg annuseid ei ole antud patsientidele uuritud. Selles piiratud uuringus ei tuvastatud toimet teismeliste poiste ja tüdrukute kasvule või sugulisele küpsemisele või menstruaaltsükli piknemisele tüdrukutel (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.1). Teismelisi tütarlapsi peaks nõustama sobivate rasestumisvastaste vahendite kasutamise osas simvastatiini ravi ajal (vt lõigud 4.3 ja 4.6). Alla 18-aastastel patsientidel ei ole ravi ohutust ja efektiivsust uuritud üle 48-nädala pikkuse raviperioodi vältel, ning ravimi pikaajalised toimed füüsilisele, intellektuaalsele ja seksuaalsele küpsemisele on teadmata. Simvastatiini ei ole uuritud alla 10-aastastel patsientidel, samuti puberteedieelses eas lastel ja menarhe-eelses eas tüdrukutel.

Vasilip sisaldab laktoosi. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harva esinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Farmakodünaamilised koostoimed

Koostoimed lipiidide sisaldust vähendavate ravimitega, mis võivad monoteerapiana põhjustada

müopaatiat

Müopaatia, sh rabdomüolüüsi, tekkerisk suureneb samaaegsel manustamisel koos fibraatidega. Lisaks põhjustab farmakokineetiline koostoime gemfibrosiiliga simvastatiini sisalduse suurenemise plasmas (vt allpool *Farmakokineetilised koostoimed* ja lõigud 4.3 ja 4.4). Simvastatiini ja fenofibraadi koosmanustamisel ei ole müopaatia tekkerisk suurem kui mõlema ravimi eraldi manustamisel esinevate riskide summa. Teiste fibraatide kohta puuduvad vastavad ravimiohutuse järelevalve ja farmakokineetilised andmed. Müopaatia/rabdomüolüüsi harvaesinevaid juhte on seostatud simvastatiini ja lipiide alandavas annuses (≥ 1 g päevas) niatsiini koosmanustamisel (vt lõik 4.4).

Farmakokineetilised koostoimed

Allpool toodud tabelis on kokku võetud manustamise juhised koostoimeid omavatele ainetele (täpsem informatsioon on ära toodud tekstis; vt ka lõik 4.2, lõik 4.3 ja lõik 4.4).

Ravimite koostoimed, mida seostatakse müopaatia/rabdomüolüüsi kõrgendatud tekkeriskiga	
Koostoimeid omavad ained	Soovitused manustamiseks
<i>Tugevad CYP3A4 inhibiitorid, näiteks:</i> Itrakonasool Ketokonasool Posakonasool Vorikonasool Erütromütsiin Klaritromütsiin Telitromütsiin HIV proteaasi inhibiitorid (nt nelfinaviir) Botsepriviir Telapreviir Nefasodoon Kobitsistaat Tsüklosporiin Danasool Gemfibrosiil	Simvastatiiniga vastunäidustatud
Teised fibraadid (va fenofibraat)	Mitte ületada annust 10 mg simvastatiini päevas
Fusidiinhape	Ei soovitata koos simvastatiiniga
Niatsiin (nikotiinhape) (≥ 1 g/ööpäevas)	Asiaatidest patsientidele ei soovitata koos simvastatiiniga
Amiodaroon Amlodipiin Verapamiil Diltiaseem Elbasviir Grasopreviir	Mitte ületada annust 20 mg simvastatiini päevas
Lomitapiid	HoFHga patsientidel ei tohi simvastatiini ööpäevane annus ületada 40 mg
Greibimaihl	Vältida greibimahla joomist simvastatiinravi ajal

Teiste ravimite mõju simvastatiinile

CYP3A4 inhibiitoreid puudutavad koostoimed

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

Koosmanustamine itrakonasooli, ketokonasooli, vorikonasooli, posakonasooli, HIV proteaasi inhibiitorite (nt nelfinaviir), botsepreviiri, telapreviiri, erütromütsiini, klaritromütsiini, telitromütsiini, nefasodooni ja kobitsistaati sisaldavate ravimitega, samuti koosmanustamine gemfibrosiili, tsüklosporiini ja danasooliga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui ravi itrakonasooli, ketokonasooli, posakonasooli, erütromütsiini, klaritromütsiini või telitromütsiiniga on vältimatu, tuleb simvastatiini manustamine ravi ajaks katkestada. Ettevaatlik tuleb olla simvastatiini kombineerimisel teatud nõrgemate CYP3A4 inhibiitoritega: flukonasooli, verapamiili või diltiaseemiga (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, seetõttu on kasutamine koos tsüklosporiiniga vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4). mgKuigi koostoimemehhanism ei ole täielikult teada, on näidatud, et tsüklosporiin suurendab HMG CoA reduktaasi inhibiitorite AUC-d. Simvastatiinhappe AUC suurenemine on eeldatavasti osaliselt tingitud CYP3A4 ja/või OATP1B1 inhibeerimisest.

Danasool

Danasooli manustamisel samaaegselt suurtes annustes simvastatiiniga suureneb oht müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkeks, seetõttu on kasutamine koos danasooliga vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Gemfibrosiil

Gemfibrosiil suurendab simvastatiinhappe AUC-d 1,9 korda, tõenäoliselt pärssides konjugeerimist glükuroonhappega ja/või inhibeerides OATP1B1 (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Samaaegne manustamine gemfibrosiiliga on vastunäidustatud.

Fusidiinhape

Müopaatia, sh rabdomüolüüsi tekke risk võib suureneda samaaegsel fusidiinhappe süsteemsel manustamisel koos statiinidega. Selle (farmakodünaamilise või farmakokineetilise või mõlema) koostoime mehhanism on veel teadmata. Seda kombinatsiooni saavatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsist (sh surmaga lõppenud juhtudest).

Kui fusidiinhappe süsteemne ravi on vajalik, tuleb simvastatiinravi katkestada kogu fusidiinhapperavi ajaks. Vt ka lõik 4.4.

Amiodaroon

Müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkerisk suureneb samaaegsel amiodarooni manustamisel koos simvastatiiniga (vt lõik 4.4). Kliinilises uuringus esines müopaatiaid 6%-l patsientidest, kes said 80 mg simvastatiini koos amiodarooniga. Seetõttu ei tohi simvastatiini ööpäevane annus ületada 20 mg patsientidel, kes saavad samaaegselt ravi amiodarooniga.

Kalsiumikanali blokaatorid

Verapamiil

Müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkerisk suureneb verapamiili samaaegsel manustamisel koos 40 mg või

80 mg simvastatiiniga (vt lõik 4.4). Farmakokineetilises uuringus põhjustas verapamiili samaaegne manustamine 2,3-kordse simvastatiinhappe kontsentratsiooni suurenemise, eeldatavasti osaliselt läbi CYP3A4 inhibeerimise. Seetõttu ei tohi simvastatiini ööpäevane annus ületada 20 mg patsientidel, kes saavad samaaegselt ravi verapamiiliga.

Diltiaseem

Müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkerisk suureneb diltiaseemi samaaegsel manustamisel koos 80 mg simvastatiiniga (vt lõik 4.4). mgFarmakokineetilises 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 samaaegselt ravi diltiaseemiga.

Amlodipiin

Amlodipiinravi saavate patsientidel, keda ravitakse samaaegselt mg simvastatiiniga, on müopaatia tekkerisk suurenenud. mgFarmakokineetilises uuringus põhjustas amlodipiini samaaegne manustamine 1,6-kordse simvastatiinhappe kontsentratsiooni suurenemise. Seetõttu ei tohi simvastatiini annus ületada 20 mg ööpäevas patsientidel, kes saavad samaaegselt amlodipiini.

Lomitapiid

Müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkerisk võib suurenedada 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.

Tikagreloor

Tikagreloori ja simvastatiini koosmanustamisel suurenes simvastatiini C_{\max} 81% võrra ja AUC 56% võrra ning simvastatiinhappe C_{\max} 64% võrra ja AUC 52% võrra, individuaalselt oli mõnedel isikutel tõus kahe- kuni kolmekordne. Tikagreloori koosmanustamine simvastatiini annuses > 40 mg ööpäevas võib põhjustada simvastatiini kõrvaltoimete ilmnemist ning seda tuleb kaaluda võimaliku kasu suhtes. Simvastatiin ei mõjutanud tikagreloori sisaldust plasmas. Samaaegne tikagreloori ja simvastatiini annuses > 40 mg kasutamine ei ole soovitatav.

Mõõduka tugevusega CYP3A4 inhibiitorid

Patsientidel, kes võtavad mõõduka CYP3A4 inhibeeriva toimega ravimeid koos simvastatiiniga (eriti suurte annuste korral), võib olla suurem risk müopaatia tekkeks.

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 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)

Harvu müopaatia/rabdomüolüüsi juhtumeid on seostatud simvastatiini koosmanustamisega niatsiiniga (nikotiinhape) lipiide alandavas annuses (≥ 1 g päevas). Farmakokineetilises uuringus põhjustas nikotiinhappe 2 g prolungeeritud vabastava üksikannuse ja 20 mg simvastatiini samaaegne manustamine simvastatiini ja simvastatiinhappe AUC, ning simvastatiinhappe plasmakontsentratsiooni C_{\max} mõõduka suurenemise.

Greibimahl

Greibimahl pärssib tsütokroom P450 3A4. Samaaegne suurte koguste (üle ühe liitri iga päev) greibimahla ja simvastatiini manustamine põhjustas 7-kordse simvastatiinhappe kontsentratsiooni suurenemise. 240 ml greibimahla joomine hommikul ja simvastatiini manustamine öhtul põhjustas

samuti 1,9-kordse suurenemise. Seetõttu tuleb greibimahla joomist simvastatiinravi ajal vältida.

Kolhitsiin

Neerupuudulikkusega patsientidel on harvadel juhtudel teatatud müopaatia ja rabdomüoloosi tekkimist kolhitsiini ja simvastatiini samaaegsel manustamisel. Soovitatakse on selliste patsientide, kes seda kombinatsiooni manustavad, tähelepanelik kliiniline jälgimine.

Rifampitsiin

Kuna rifampitsiin on tugev CYP3A4 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 toimed teiste ravimite farmakokineetikale

Simvastatiin ei pärsi tsütokroom P450 3A4. Seetõttu eeldatakse, et simvastatiin ei mõjuta nende ainete plasmakontsentratsioone, mis metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 abil.

Suukaudsed antikoagulandid

Kahes kliinilises uuringus (üks tervetel vabatahtlikel ja teine hüperkolesteroleemiaga patsientidel) põhjustas 20...40 mg simvastatiini päevas kumariini rühma antikoagulantide toime mõõduka tugevnemise: 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 simvastatiin-ravi algust ja varases raviperioodis piisavalt sageli mõõta protrombiiniaega, et välistada märkimisväärsed protrombiiniaja kõikumised. Pärast stabiilse protrombiiniaja saavutamist võib protrombiiniaega edaspidi mõõta kumariini rühma antikoagulante saavatele patsientidele soovitud tavaliste intervallidega. Simvastatiini annuste muutmisel või ravi katkestamisel tuleb sama protseduuri korrata. Patsientidel, kes antikoagulant-ravi ei saa, ei ole seoses simvastatiini kasutamisega esinenud veritsemise probleeme ega protrombiiniaja muutusi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Vasilip on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ravimi kasutamise ohutus rasedatel ei ole kindlaks tehtud. Kontrollitud kliinilisi uuringuid simvastatiiniga ei ole rasedatel läbi viidud. On üksikuid teateid HMG CoA reduktaasi inhibiitorite rasedusaegse kasutamisega seotud kaasasündinud anomaaliade esinemisest. Samas, umbes 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 välistada 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 taset loote organismis. Mevalonaat on kolesterooli biosünteesi prekursor. Ateroskleroos on krooniline protsess ning rasedusaegne lipiidide sisaldust vähendava ravi katkestamine mõjutab vähe primaarse hüperkolesteroleemiaga seotud pikaajalisi riske. Seetõttu ei tohi Vasilip'i kasutada naised, kes on rasedad, soovivad rasestuda või oletavad, et nad on rasedad. Ravi Vasilip'iga tuleb katkestada kogu raseduse ajaks või kuni on kindlaks tehtud, et naine ei ole rase (vt lõik 4.3 ja 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas simvastatiin või tema metaboliidid erituvad rinnapiima. Vasilip'i kasutavad emad ei tohi lapsi 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

Vasilip ei oma peaaegu mingisugust toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Autojuhtimise ja masinate käsitlemise korral on aga oluline pidada meeles, et ravimi turustamisjärgse kogemuse aluselt võib märkida, et harva on teatatud peeringluse tekkimisest.

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, milledes osales vastavalt 20536 ja 4444 patsienti (vt lõik 5.1). HPS-uuringus olid ainsateks tõsisteks kõrvaltoimeteks müalgia, plasma transaminaaside ja CK aktiivsuse tõus. 4S uuringus teatati kõigist allpool loetletud kõrvaltoimetest. Harvaesinevad kõrvaltoimeteks määratleti kõrvaltoimed, mille esinemissagedus simvastatiini rühmas oli nendes uuringutes madalam kui platseeborühmas või sellega võrreldav ning samasuguseid kõrvaltoimeid on teatatud ka müügiloa saamise järgselt.

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 ning 5,1% platseebot saanud patsientidest). Müopaatiat esines <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 (>1/10)
- sage ($\geq 1/100$, <1/10)
- aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)
- harv ($\geq 1/10\ 000$, <1/1\ 000)
- väga harv (<1/10\ 000)
- teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv: aneemia

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: anafülaksia

Psühhiaatrilised häired

Väga harv: insomnia

Teadmata: depressioon

Närvisüsteemi häired

Harv: peavalu, paresteesiad, peeringlus, perifeerne neuropaatia

Väga harv: mälu halvenemine

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: surmaga lõppev ja mittelõppev maksapuudulikkus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: lööve, sügelus, alopeetsia

Väga harv: lihhenoidne ravimlööve

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Harv: müopaatia* (kaasa arvatud müosiit), rabdomüolüüs koos akuutse neerupuudulikkusega või ilma (vt lõik 4.4), müalgia, lihaskrambid

Väga harv: lihasrebend

* Kliinilises uuringus esines müopaatia 80 mg ööpäevas simvastatiini saavatel patsientidel sagedamini kui 20 mg ööpäevas saavatel patsientidel (vastavalt 1,0% ja 0,02%) (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Teadmata: tendinopaatia, mis mõnikord tüsistub rebendiga, immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseeriv müopaatia (IMNM)**.

** Väga harvadel juhtudel on teatatud immuunvahendatud nekrotiseerivast müopaatias (IMNM), autoimmuunsest müopaatias, ravi ajal või pärast ravi mõndade statiinidega. Kliiniliselt iseloomustab IMNMI püsiv proksimaalne lihasnõrkus ja seerumi kreatiinkinaasi taseme tõus, mis püsib hoolimata statiinravi lõpetamisest; olulise põletikuta nekrotiseerivat müopaatiat näitav lihasbiopsia; paranemine immuunsupressiivsete ainetega (vt lõik 4.4).

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga harv: günekomastia

Teadmata: erektsioonihäired

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv: asteenia

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

Uuringud

Harv: seerumi transaminaaside (alaniinaminotransferaas, aspartaataminotransferaas, γ -glutamüültranspeptidaas) aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4 *Toime maksale*), aluselise fosfaataasi aktiivsuse suurenemine, seerumi kreatiini kinaasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4).

Statiinide, sealhulgas simvastatiini kasutamisel on teatatud HbA1c ja paastuglukoosi sisalduse suurenemisest seerumis.

Harvadel juhtudel on turustamisjärgselt teatatud statiinide, sealhulgas simvastatiini kasutamisega seotud kognitiivsest kahjustusest (nt mälukaotus, unustamine, amneesia, mäluhäired, segasus). Teated ei ole üldiselt tõsised ja on pärast statiinravi lõpetamist pöörduvad muutuva ajaga sümptomite algusest

(1 päev kuni aastad) ja sümptomite möödumiseni (mediaan 3 nädalat).

Järgmisi kõrvaltoimeid on kirjeldatud mõnede statiinide kasutamisel:

- unehäired, sh unetus ja hirmuunenäod
- mälukaotus
- seksuaalfunktsiooni häired
- suhkurtõbi; esinemissagedus sõltub riskitegurite olemasolust või puudumisest (tühja kõhu vere glükoositase $\geq 5,6$ mmol/l, KMI >30 kg/m², triglütseriidide taseme tõus, hüpertensioon anamneesis).

Kasutamine lastel ja noorukitel (10...17-aastased)

48-nädalases uuringus heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel ja noorukitel (poistel, kes olid Tanneri skaala järgi vähemalt II arengustaadiumis ja tüdrukutel, kellel oli esimesest menstruatsioonist möödunud vähemalt üks aasta) vanuses 10...17 aastat (n = 175) oli simvastatiiniga ravitud patsientide ohutus- ja taluvusnäitajad üldiselt sarnased platseeborühma patsientide omadega. Pikaajalised toimed füüsilisele, intellektuaalsele ja seksuaalsele küpsemisele on teadmata. Ühest aastast pikema raviperioodi kohta ei ole hetkel piisavlt andmeid (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. Sellistel juhtudel tuleb rakendada sümptomaatilisi ja toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: lipiidisisaldust muutvad ained, HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid
ATC-kood: C10AA01

Toimemehhanism

Suukaudsel manustamisel hüdrolüüsub simvastatiin (mis on algselt mittetoimivas laktoonvormis) maksas vastavaks aktiivseks beeta-hüdroksühapeks, mis on tugev -3-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.

Farmakodünaamilised toimed

On näidatud, et simvastatiin alandab LDL-kolesterooli normaalseid ja kõrgeenenud väärtusi. LDL tekib väga madala tihedusega lipoproteiinist (VLDL) ning ta lagundatakse peamiselt kõrge afiinsusega LDL-retseptorite poolt. simvastatiini LDL-taset vähendav toime võib olla tingitud nii VLDL-kolesterooli kontsentratsiooni vähendamisest kui ka LDL-retseptori induksioonist, mille tulemusena LDL-kolesterooli toodetakse vähem ja lagundatakse rohkem. simvastatiin-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.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Südame isheemiatõve kõrge risk või olemasolev südame isheemiatõbi

HPS (*Heart Protection Study*) uuringus hinnati simvastatiin-ravi efektiivsust 20536-l hüperlipideemiaga või hüperlipideemiata südame isheemiatõvega, mõne teise oklusiivse arterite haigusega või suhkurtõvega 40...80-aastaselt patsiendil. Keskmiselt viie aasta jooksul raviti selles uuringus 10269 patsienti simvastatiini 40 mg annusega ööpäevas ja 10267 patsienti sai platseebot. Uuringu alustamisel oli 6793 (33%) patsiendi LDL-kolesterooli tase alla 116 mg/dl; 5 063 (25%) patsiendi näitaja oli vahemikus 116...135 mg/dl ja 8 680 (42%) patsiendi näitaja üle 135 mg/dl.

Ravi 40 mg simvastatiiniga ööpäevas vähendas võrreldes platseeboga oluliselt üldsuremuse riski (1328 [12,9%] simvastatiinirühmas *versus* 1507 [14,7%] platseeborühmas; $p=0,0003$), sest 18% võrra vähenes koronaarsündmustest tingitud suremusmäär (587 [5,7%] *versus* 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 (sealhulgas aortokoronaarne šunteerimine ja perkutaanne transluminaalne koronaarangioplastika) ning perifeersete veresoonte ja mittekoronaarsete veresoonte revaskularisatsiooni protseduuride vajadust vastavalt 30% ($p<0,0001$) ja 16% ($p=0,006$) võrra. Simvastatiin vähendas insuldირისკი 25% ($p<0,0001$) võrra, mis tähendab isheemiliste insuldijuhtude vähenemist 30% ($p<0,0001$) võrra. Lisaks vähendas simvastatiin diabeediga patsientide alagrupis suurte veresoonte tüsistuste, sealhulgas perifeersete revaskularisatsiooni protseduuride (kirurgia või angioplastika), alajäseme amputatsiooni või säärehaavandite riski 21% ($p=0,02930$) võrra. Haigusjuhtude määra proportsionaalne vähenemine oli sarnane igas uuritud patsientide alagrupis, kaasaarvatud need, kellel ei olnud südame-veresoonte haigust, kuid kellel oli ajuveresoonte või perifeersete arterite haigus; mehed ja naised; need, kes olid uuringusse kaasamisel nooremad või vanemad kui 70 aastat; hüpertensiooniga või ilma hüpertensioonita ja ka need, kellel uuringusse kaasamisel oli LDL-kolesterooli tase alla 3,0 mmol/l.

Skandinaavia Simvastatiini Elulemuse Uuringus (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*, 4S) hinnati simvastatiin 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 platsebo-kontrollitud uuringus said stenokardiaga või varasema müokardiinfarktiga (MI) 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 tagajärel 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*) 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) 12064-l müokardiinfarkti anamneesiga patsiendil. Olulistele vaskulaarsete tüsistustele esinemissageduse osas ei esinenud kahe grupi vahel olulist erinevust; simvastatiin 20 mg ($n = 1553$; 25,7%) vs simvastatiin 80 mg ($n = 1477$; 24,5%); RR 0,94, 95% CI: 13/15 0,88...1,01. LDL-kolesterooli absoluutne erinevus kahe grupi vahel kogu uuringu kestel oli $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Ohutusprofiil oli sarnane kahes ravigrupis, 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 ilmsesid esimesel ravialastal. Müopaatia esinemissagedus igal järgneval ravialastal 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 (10...17-aastased)

Topelt-pimedas platseebokontrollitud uuringus said 175 heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsienti (99 poissi, kes olid Tanneri skaala järgi vähemalt II arengustaadiumis ja 76 tüdrukut, kellel oli esimesest menstruatsioonist möödunud vähemalt üks aasta) vanuses 10...17 aastat (keskmine vanus 14,1 aastat) randomiseeritult simvastatiini ja platseebot 24 nädala vältel (alusuuring). Uuringusse kaasamise tingimuseks oli LDL-kolesterooli taseme algväärtus vahemikus 160...400 mg/dl ja vähemalt ühel vanemal LDL-kolesterooli tase üle 189 mg/dl. Simvastatiini annus (manustatuna üks kord ööpäevas õhtul) esimese 8 nädala jooksul oli 10 mg, järgmise 8 nädala jooksul 20 mg, ning edaspidi 40 mg. 24-nädalases jätku-uuringus osales 144 patsienti, kes said edasi 40 mg simvastatiini või platseebot.

Simvastatiin vähendas oluliselt LDL-kolesterooli, triglütseriidide ja apolipoproteiin B taset vereplasmas. Jätaku-uuringu tulemused 48.nädalal olid võrreldavad alusuuringu tulemustega.

Pärast 24-nädalast ravi oli keskmine LDL-kolesterooli tase 40 mg simvastatiiniga ravitute rühmas 124,9 mg/dl (ulatus: 64,0...289,0 mg/dl) võrrelduna tasemega 207,8 mg/dl (ulatus: 128,0...334,0 mg/dl) platseeborühmas.

Pärast 24-nädalst ravi simvastatiiniga (annuseid suurendati 10 mg mg-lt, 20 mg-le, ning 20 mg-lt ja 40 mg-le 8-nädalaste intervallidega) vähenes keskmine LDL-kolesterooli tase 36,8% (platseebo: suurenes 1,1% võrreldes algtasemega), apolipoproteiin B tase 32,4% (platseebo: 0,5%) ja keskmine triglütseriidide tase 7,9% (platseebo: 3,2%), ning tõusis keskmine HDL-kolesterooli tase 8,3% (platseebo: 3,6%). Simvastatiini pikaajaline kasulik toime kardiovaskulaarsete tüsistustele heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel on teadmata.

Suuremate kui 40 mg simvastatiini annuste ohutust ja efektiivsust heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel ei ole uuritud. Lapseea simvastatiinravi pikaajalist efektiivsust vähendamaks haigesumist ja suremust täiskasvanueas ei ole tõestatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Simvastatiini farmakokineetikat on uuritud täiskasvanutel. Farmakokineetilised andmed laste ja noorukite kohta puuduvad.

Imendumine

Simvastatiin imendub inimorganismis hästi ja allub maksas ulatuslikule esmase passaaži metabolismile. Metaboliseerumine maksas sõltub verevoolust maksas. Maks on aktiivse vormi esmaseks toimimiskohaks. Inimorganismis on beeta-hüdroksühappe 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

>95% simvastatiinist ja selle aktiivsest metaboliidist on seotud vereplasma valkudega.

Eritumine

Simvastatiin on CYP3A4 substraat (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Peamised simvastatiini metaboliidid inimplasmas on beeta-hüdroksühape 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. Beeta-hüdroksühape intravenoosel süstimisel on selle poolväärtusaeg keskmiselt 1,9 tundi. Keskmiselt ainult 0,3% intravenoossest annusest eritus uriiniga inhibiitoritena. Simvastatiin haaratakse aktiivselt hepatotsüütidesse transporter OATP1B1 poolt.

Patsientide erirühmad

SLCO1B1 geeni c.521T>C alleeli kandjatel on madalam OATP1B1 aktiivsus. Peamise aktiivse metaboliidi simvastatiinhappe keskmine ekspositsioon (AUC) on C alleeli heterosügootsetel kandjatel (CT) 120% ja homosügootsetel kandjatel (CC) 221% võrreldes kõige tavalisema genotüübiga (TT) patsientidega. C alleeli sagedus Euroopa populatsioonis on 18%. SLCO1B1 polümorfismiga patsientidel esineb simvastatiini suurenenud ekspositsiooni risk, mis võib viia rabdomüolüüsi tekkeriski suurenemisele (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakodünaamilise, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse konventsionaalsed uuringud loomadel ei näidanud täiendavaid riske patsiendile peale farmakoloogilise mehhanismi poolt põhjustatud toime. Maksimaalselt talutavate annuste manustamisel rottidele ja küülikutele ei tekitanud simvastatiin loote väärarendeid ja ei mõjunud viljakusele, reproduktiivsusele ega vastsündinu arengule.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoos (monohüdraadina)

Eelželatineeritud tärklis

Butüülhüdroksüanisool

Sidrunhape

Askorbiinhape

Maisitärklis

Mikrokristalliline tselluloos

Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate:

Hüpromelloos

Talk

Propüleenglükool

Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PE/PVDC/A1 blisterpakendid 28 või 60 õhukese polümeerikattega tablettidega karbis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

10mg õhukese polümeerikattega tabletid: 350001
20mg õhukese polümeerikattega tabletid: 350101
40mg õhukese polümeerikattega tabletid: 386102

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10mg õhukese polümeerikattega tabletid: 08.06.2001/10.06.2011
20mg õhukese polümeerikattega tabletid: 08.06.2001/10.06.2011
40mg õhukese polümeerikattega tabletid: 07.06.2002/05.05.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2020