

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZOCOR, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ZOCOR, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ZOCOR FORTE, 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 10 mg, 20 mg või 40 mg simvastatiini.
INN. *Simvastatinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga 10 mg tablett sisaldab 70,7 mg laktoosmonohüdraati.
Iga 20 mg tablett sisaldab 141,5 mg laktoosmonohüdraati.
Iga 40 mg tablett sisaldab 283,0 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

ZOCOR 10 mg on ovaalne kaksikkumer, virsiku värvi õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud „MSD 735“ ja teisele küljele mitte midagi.

ZOCOR 20 mg on ovaalne kaksikkumer, kollakaspruun õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud „MSD 740“ ja teisele küljele mitte midagi.

ZOCOR FORTE 40 mg on ovaalne kaksikkumer, telliskivipunane õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud „MSD 749“ ja teisele küljele mitte midagi.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hüperkolesteroleemia

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

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

Kardiovaskulaarne preventatsioon

Kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse vähendamine väljendunud aterosklerootilise kardiovaskulaarhaiguse või suhkurtõvega patsientidel, kellel on kolesterooli tase normaalne või suurenenud, täiendavalt teiste riskifaktorite vähendamisele ja muule kardioprotektiivsele ravile (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustevahemik on 5...80 mg ööpäevas manustatuna suukaudselt 1 annusena öhtul. Vajadusel võib annust korrigeerida mitte sagedamini kui 4-nädalaste intervallidega maksimaalse annuseni 80 mg ööpäevas 1 annusena öhtul. 80 mg annus 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 jääma sellele dieedile ZOCORi ravi ajal. Tavaline algannus on 10...20 mg ööpäevas üksikannusena öhtul. Patsientidel, kes vajavad suuremat LDL-kolesterooli langetamist (üle 45%), võib ravi alustada 20...40 mg ööpäevas manustatuna üksikannusena öhtul. Annust võib korrigeerida eelpool toodud juhise kohaselt.

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

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

Kardiovaskulaarne preventsioon

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

Kaasnev ravi

ZOCOR on efektiivne nii monoteerapiana või ka kombineerituna sapphapete sekvestrantidega. Ravimit tuleb manustada rohkem kui 2 tundi enne või rohkem kui 4 tundi pärast sapphapete sekvestrandi manustamist.

ZOCORiga samaaegselt fibraate (v.a gemfibrosiili) (vt lõik 4.3) või fenofibraati manustavatel patsientidel ei tohi ZOCORi annus ületada 10 mg ööpäevas. ZOCORiga samaaegselt amiodarooni, amlodipiini, verapamiili või diltiaseemi manustavatel patsientidel ei tohi ZOCORi 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 (kreatiniinikliirens < 30 ml/min) tuleb ravimi manustamist üle 10 mg ööpäevas tõsiselt kaaluda ning vajadusel manustada ettevaatusega.

Kasutamine eakatel

Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.

Kasutamine lastel ja noorukitel (vanuses 10...17 aastat)

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 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.

ZOCORi kasutamise kogemus puberteedieelses eas lastel on piiratud.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Aktiivne maksahaigus või ebaselge püsivalt kõrgeenenud transaminaaside väärtus plasmas.
- Rasedus ja imetamisperiood (vt lõik 4.6).
- Tugevate CYP3A4 inhibiitorite (ained, mis suurendavad plasmakontsentratsiooni kõvera alust pindala (*area under the plasma concentration curve*, AUC) ligikaudu 5 korda või enam) (nt

itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool, HIV proteaasi inhibiitorid (nt nelfinaviir), botsepreviir, telapreviir, erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin ja nefasodoon) samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

- Gemfibrosiili, tsüklosporiini või danasooli samaaegne manustamine (vt lõigud 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 kreatiinkinaasi (CK) plasmataseme tõus normi ülemisest piirist 10 korda suuremaks. Mõnikord väljendub müopaatia rabdomüolüüsina, sekundaarselt müoglobinuuriale võib tekkida äge neerupuudulikkus. Väga harva on kirjeldatud surmajuhte. Müopaatia risk suureneb, kui HMG-CoA-reduktaasi inhibiitori tase on plasmast kõrge.

Nagu teistegi HMG-CoA-reduktaasi inhibiitoritega sõltub müopaatia/rabdomüolüüsi risk annusest. Kliinilise uuringu andmebaasi järgi, mis hõlmab ZOCORiga ravitud 41 413 patsienti, kellest 24 747 patsienti (umbes 60%) osalesid uuringutes, kus keskmine järelkontrolli kestus oli vähemalt 4 aastat, oli müopaatia esinemissagedus umbes 0,03% 20 mg, 0,08% 40 mg ja 0,61% 80 mg kasutamisel ööpäevas. Nendes uuringutes jälgiti patsiente hoolikalt ja mõned koostoimeid põhjustavad ravimid jäeti välja.

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

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

Ühes kliinilises uuringus, kus kardiovaskulaarse haiguse 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 uuringus olid ainsaks hinnatud Aasia rahvaks hiinlased, tuleb simvastatiini määramisel asiaatidest patsientidele olla ettevaatlik ja kasutada väikseimat vajalikku annust.

Transportvalkude nõrgenenud funktsioon

Maksa OATP-transportvalkude nõrgenenud funktsioon võib suurendada simvastatiinhappe süsteemset ekspositsiooni ning müopaatia ja rabdomüolüüsi riski. Nõrgenenud funktsioon võib tekkida ravimite (nt tsüklosporiini) 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 analüüsides 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.

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...7 päeva hiljem.

Enne ravi alustamist

Kõiki patsiente, kes alustavad ravi simvastatiiniga või kelle simvastatiini annust suurendatakse, tuleb teavitada müopaatia tekkeriskist ja käskida otsekohe arstile teada anda igast seletamatust lihasvalust, -hellusest või -väsimusest.

Ettevaatlik tuleb olla nende patsientidega, kellel on rabdomüolüüsi tekkeks eelsoodumus. Selleks, et kindlaks teha võrdluseks algväärtust, tuleb CK sisaldust määrata enne ravi alustamist järgmistel juhtudel:

- eakatel (vanus ≥ 65 eluaastat),
- 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 oluliselt suurenenud (> 5 korda üle normi ülemise piiri), 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.

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

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

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

Müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkerisk on oluliselt suurenenud, kui simvastatiiniga samaaegselt manustatakse tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid (nagu nt itrakonool, ketokonool, posakonool, vorikonool, erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin, HIV proteaasi inhibiitorid (nt nelfinaviir), botsepreviir, telapreviir, nefasodoon), aga ka gemfibrosiili, tsüklosporiini ja danasooli. Nende ravimite kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkerisk on suurenenud ka siis, kui samaaegselt kasutatakse amiodarooni, amlodipiini, verapamiili või diltiaseemi simvastatiini teatud annustega (vt lõigud 4.2 ja 4.5). Müopaatia, sh rabdomüolüüsi risk võib suureneda fusidiinhappe samaaegsel manustamisel koos statiinidega (vt lõik 4.5).

Seega, mis puudutab CYP3A4 inhibiitoreid, on simvastatiini samaaegne manustamine itrakonasooli, ketokonasooli, posakonasooli, vorikonasooli, HIV proteaasi inhibiitorite (nt nelfinaviiri), botsepreviiri, telapreviiri, erütromütsiini, klaritromütsiini, telitromütsiini ja nefasodooniga vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Kui ravi tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (ained, mis suurendavad AUC-i 5 korda või enam) on vältimatu, tuleb simvastatiini manustamine ravikuuri ajaks katkestada (ja kaaluda alternatiivse statiini kasutamist). Veel enam, ettevaatlik tuleb olla simvastatiini kombineerimisel teatud vähem tugevate CYP3A4 inhibiitoritega: flukonasool, verapamiil, diltiaseem (vt lõigud 4.2 ja 4.5). Samaaegset greibimahla ja simvastatiini kasutamist tuleb vältida.

Simvastatiini ja gemfibrosiili samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Müopaatia ja rabdomüolüüsi suurenenud tekkeriski tõttu patsientidel, kes manustavad simvastatiini samaaegselt teiste fibraatidega (v.a fenofibraat), ei tohi simvastatiini ööpäevane annus ületada 10 mg. (Vt lõigud 4.2 ja 4.5.) Fenofibraadi ja simvastatiini samaaegsel määramisel peab olema ettevaatlik, kuna mõlemad ravimid võivad põhjustada müopaatiat ka eraldi manustamisel.

Simvastatiini ei tohi manustada samaaegselt fusidiinhappega. Seda kombinatsiooni saavatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsist (sh mõnedest surmaga lõppenud juhtudest) (vt lõik 4.5). Patsientidel, kellel peetakse fusidiinhappe manustamist esmatähtsaks, tuleb statiinravi katkestada kogu fusidiinhapperavi ajaks. Patsientidele tuleb öelda, et nad pöörduksid viivitamatult arsti poole, kui nad kogevad mis tahes lihasnõrkuse, -valu või -helluse sümptomeid. Statiinravi võib uuesti alustada seitse päeva pärast viimase fusidiinhappe annuse manustamist. Erandjuhtudel, kui on vajalik pikemaajaline fusidiinhappe manustamine, nt tõsiste infektsioonide raviks, tuleb simvastatiini ja fusidiinhappe samaaegse manustamise vajadust kaaluda ainult iga juhtumi korral eraldi ning teostada hoolika meditsiinilise järelevalve all.

Tuleb vältida simvastatiini > 20 mg annuste ja amiodarooni, amlodipiini, verapamiili või diltiaseemi samaaegset kasutamist (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

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

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

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

Lisaks oli selles uuringus müopaatia esinemissagedus ligikaudu 0,24% hiinlastest patsientidel, kes said 40 mg simvastatiini või 10 mg esetimiibi ja 40 mg simvastatiini kombinatsiooni võrreldes 1,24%-ga hiinlastest patsientidel, kes said 2000 mg modifitseeritult vabaneva nikotiinhappe ja 40 mg laropiprandi kombinatsiooni manustatuna koos 40 mg simvastatiini või 10 mg esetimiibi ja 40 mg

simvastatiini kombinatsiooniga. Kuigi selles uuringus olid ainsaks hinnatud Aasia rahvaks hiinlased, ei soovitata asiaatidest patsientidel simvastatiini samaaegset manustamist lipiide modifitseerivas annuses (≥ 1 g/ööpäevas) niatsiiniga (nikotiinhappega), sest müopaatia esinemissagedus on suurem hiinlastest patsientide kui mittehiinlastest patsientide seas.

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

Toime maksale

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

Maksafunktsiooni testid on soovitatav teha enne ravi algust ja seejärel siis, kui kliiniliselt näidustatud. Patsientidel, kellel suurendatakse annust 80 mg-ni, tuleb teha täiendav test enne selle annuse määramist, 3 kuud pärast annuse suurendamist 80 mg-ni ja seejärel perioodiliselt (nt kord poolaastas) esimesel raviaastal. Erilist tähelepanu tuleb pöörata patsientidele, kelle plasma transaminaaside aktiivsus tõuseb ravi käigus. Sellisel juhul tuleb testimist otsekohe korrata ning jätkata testimist varasemast sagedamini. Kui transaminaaside aktiivsus suureneb kasvavalt (eriti kui tõus on üle 3 korra normi ülemise piiri ning on püsiv), tuleb simvastatiini manustamine lõpetada. ALAT (alaniini aminotransferaasi) aktiivsus võib tuleneda lihastest, seega võib ALAT aktiivsuse ja CK samaaegne suurenemine tähendada müopaatiat (vt eespool *Müopaatia/rabdomüolüüs*).

Statiine, sh simvastatiini, võtvatel patsientidel on turustamise ajal teatatud harva letaalsest ja mitteletaalsest maksapuudulikkusest. Kui ravi ajal ZOCORiga tekib kliiniliste haigustunnustega tõsine maksakahjustus ja/või hüperbilirubineemia või kollatõbi, siis katkestage kohe ravi. Kui haigusele teist põhjust ei leita, siis ärge taas alustage ravi ZOCORiga.

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

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

Suhkurtõbi

Mõned tõendid viitavad, et statiinide ravimiklass suurendab vere glükoosisisaldust. Seega võib mõnedel suhkurtõppe 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, suurenenud triglütseriidide sisaldus, kõrge vererõhk) jälgida nii kliiniliselt kui ka biokeemiliselt.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Mõnede statiinide, sh simvastatiini kasutamisel, eriti pikaajalise ravi korral, on 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.

Kasutamine lastel ja noorukitel (vanuses 10...17 aastat)

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 tüdrukud, kellel oli menstruatsioonide algusest möödunud vähemalt üks aasta. Simvastatiiniga ravitud patsientidel oli kõrvaltoimete profiil üldjuhul sarnane platseebot saanud patsientidel täheldatuga. **Nendel patsientidel ei ole uuritud 40 mg**

ületavate annuste kasutamist. Selles limiteeritud kontrollitud uuringus ei leitud toimet kasvule ega seksuaalsele küpsemisele teismelistel poistel või tüdrukutel või menstruaaltsükli pikkusele tüdrukutel. (Vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.1.) Teismelisi tüdrukuid peab nõustama sobivate rasestumisvastaste meetodite kasutamise osas 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 korral ning pikaajalised toimed kehalisele, intellektuaalsele ja seksuaalsele küpsemisele on teadmata. Simvastatiini kasutamist ei ole uuritud alla 10-aastastel patsientidel ega puberteedieelses eas lastel või tüdrukutel enne menstruatsioonide algust.

Abiaine

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Farmakodünaamilised koostoimed

Koostoimed lipiidide sisaldust vähendavate ravimitega, mis võivad monoteraapiana põhjustada müopaatiat

Müopaatia, kaasa arvatud 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 koos manustamisel 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 modifitseerivas annuses (≥ 1 g/ööpäevas) 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 lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Ravimite koostoimed, mida seostatakse suurenenud müopaatia/rabdomüolüüsi tekkeriskiga

Koostoimeid omavad ained	Soovitused manustamiseks
<i>Tugevad CYP3A4 inhibiitorid, nt:</i> Itrakonasool Ketokonasool Posakonasool Vorikonasool Erütromütsiin Klaritromütsiin Telitromütsiin HIV proteaasi inhibiitorid (nt nelfinaviir) Botsepreviir Telapreviir Nefasodoon Tsüklosporiin Danasool Gemfibrosiil	Simvastatiiniga vastunäidustatud.
Teised fibraadid (v.a fenofibraat)	Simvastatiini igapäevane annus ei tohi olla üle 10 mg.
Fusidiinhape	Ei soovitata koos simvastatiiniga.
Niatsiin (nikotiinhape) (≥ 1 g/ööpäevas)	Asiaatidest patsientidele ei soovitata koos simvastatiiniga.
Amiodaroon Amlodipiin Verapamiil Diltiaseem	Simvastatiini igapäevane annus ei tohi olla üle 20 mg.
Greibimahl	Simvastatiini võtmisel vältida greibimahla.

*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 ja nefasodoon. 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, posakonasooli, vorikonasooli, HIV proteaasi inhibiitorite (nt nelfinaviir), botsepreviiri, telapreviiri, erütromütsiini, klaritromütsiini, telitromütsiini ja nefasodooniga ning ka gemfibrosiili, tsüklosporiini ja danasooliga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui ravi tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (ained, mis suurendavad AUC-i ligikaudu 5 korda ja enam) on vältimatu, tuleb simvastatiini manustamine ravi ajaks katkestada (ja kaaluda alternatiivse statiini kasutamist). Ettevaatlik tuleb olla simvastatiini kombineerimisel teatud nõrgemate CYP3A4 inhibiitoritega: flukonasooli, verapamiili või diltiaseemiga (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Flukonasool

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

Tsüklosporiin

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

Danasool

Danasooli manustamisel samaaegselt suurtes annustes simvastatiiniga suureneb oht müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkeks, seega on koosmanustamine danasooliga vastunäidustatud. (Vt lõigud 4.3 ja 4.4.)

Gemfibrosiil

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

Fusidiinhape

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

Amiodaroon

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

Kaltsiumikanali blokaatorid

- *Verapamiil*
Risk müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkeks suureneb verapamiili samaaegsel manustamisel koos 40 mg või 80 mg simvastatiiniga (vt lõik 4.4). Farmakokineetilises uuringus põhjustas samaaegne verapamiili manustamine 2,3-kordse simvastatiinhappe kontsentratsiooni suurenemise, eeldatavasti osaliselt läbi CYP3A4 inhibeerimise. Seetõttu ei tohi simvastatiini ööpäevane annus ületada 20 mg patsientidel, kes saavad samaaegselt ravi amiodarooni või verapamiiliga.
- *Diltiaseem*
Risk müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkeks suureneb diltiaseemi samaaegsel manustamisel koos 80 mg simvastatiiniga (vt lõik 4.4). Farmakokineetilises uuringus põhjustas samaaegne diltiaseemi manustamine 2,7-kordse simvastatiinhappe kontsentratsiooni suurenemise, eeldatavasti osaliselt läbi CYP3A4 inhibeerimise. Seetõttu ei tohi simvastatiini ööpäevane annus ületada 20 mg patsientidel, kes saavad samaaegselt ravi diltiaseemiga.
- *Amlodipiin*
Patsientidel, keda ravitakse samaaegselt amlodipiini ja simvastatiiniga, on suurem risk müopaatia tekkeks. Farmakokineetilises uuringus viis amlodipiini samaaegne manustamine simvastatiinhappe ekspositsiooni 1,6-kordse suurenemiseni. Seetõttu ei tohi simvastatiini annus ületada 20 mg ööpäevas patsientidel, kes saavad samaaegselt amlodipiini.

Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid

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

OATP1B1-transportvalgu inhibiitorid

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

Niatsiin (nikotiinhape)

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

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 õhtul põhjustas samuti 1,9-kordse suurenemise. Seetõttu tuleb greibimahla joomist ravi ajal simvastatiiniga vältida.

Kolhitsiin

Neerupuudulikkusega patsientidel on harvadel juhtudel teatatud müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkimist kolhitsiini ja simvastatiini samaaegsel manustamisel. Soovitav 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 AUC vähenes 93%.

Simvastatiini mõju teiste ravimite farmakokineetikale

Simvastatiin ei pärssi 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 ööpäevas kumariini rühma antikoagulantide toime mõõduka tugevnemise: rahvusvaheline normitud suhe (*International Normalized Ratio*, INR) suurenes võrreldes algväärtusega vabatahtlikel 1,7-lt 1,8-ni ning patsientidel 2,6-lt 3,4-ni. Väga harva on teatatud suurenenud INR-ist. Kumariini rühma antikoagulante saavatel haigetel tuleb enne simvastatiinravi algust ja varases raviperioodis piisavalt sageli mõõta protrombiini aega, et välistada protrombiini aja märkimisväärsed kõikumised. Pärast stabiilse protrombiini aja saavutamist võib protrombiini aega edaspidi mõõta kumariini rühma antikoagulante saavale haigetele soovitatud tavaliste intervallidega. Simvastatiinravi muutmisel või katkestamisel tuleb sama protseduuri korrata. Haigetel, kes antikoagulantravi ei saa, ei ole seoses simvastatiini kasutamisega esinenud veritsemise probleeme ega protrombiini aja muutusi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

ZOCOR on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Ohutust rasedatel naistel ei ole tõestatud. 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 ZOCORi 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 ZOCORi või muud sarnast HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorit saanud emade järglastel esineb enam kaasasündinud anomaaliaid kui üldpopulatsioonis, tuleb meeles

pidada, et ravi ZOCORiga võib vähendada mevalonaadi taset loote organismis. Mevalonaat on kolesterooli biosünteesi prekursor. Ateroskleroos on krooniline protsess ning raseduseaegne lipiidide sisaldust vähendava ravi katkestamine mõjutab vähe primaarse hüperkolesteroleemiaga seotud pikaajalisi riske. Seetõttu ei tohi ZOCORi kasutada naised, kes on rasedad, soovivad rasestuda või oletavad, et nad on rasedad. Ravi ZOCORiga 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. ZOCORi kasutavad emad ei tohi lapsi rinnaga toita, kuna paljud ravimid erituvad rinnapiima ning võimalik on tõsiste kõrvaltoimete teke (vt lõik 4.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ZOCOR ei oma peaaegu mingisugust toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Autojuhtimise ja masinate käsitsemise korral on aga oluline pidada meeles, et ravimi turuletulekujärgse kogemuse alusel võib märkida, et harva on teatatud pearingluse tekkimisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevalt on toodud kõrvaltoimed, mida on täheldatud kas kliiniliste uuringute käigus ja/või pärast müügiloo saamist kliinilise kasutamise käigus. Nende esinemissageduse määramisel on kasutatud andmeid, mis pärinevad ulatuslikest, pikaajalistest, platseebokontrollitud kliinilistest uuringutest, kaasa arvatud HPS (*Heart Protection Study*, kardioprotektiivsuse uuring) ja 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*, Skandinaavia Simvastatiini Elulemuse Uuring), milledes osales vastavalt 20 536 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. Harva esinenud kõrvaltoimeteks määratleti kõrvaltoimed, mille esinemissagedus simvastatiini rühmas oli nendes uuringutes madalam kui platseeborühmas või sellega võrreldav ning samasuguseid kõrvaltoimeid on teatatud ka turuletulekujärgselt.

HPS uuring (vt lõik 5.1) hõlmas 20 536 patsienti, kes said ZOCORi annuses 40 mg ööpäevas ($n = 10\,269$) või kellele manustati platseebot ($n = 10\,267$). 5 aastat kestnud uuringus oli kõrvaltoimete profiil ZOCORi kasutamisel annuses 40 mg ööpäevas võrreldav platseeborühma kõrvaltoimete profiiliga. Kõrvaltoimete tõttu katkestati ravi mõlemas rühmas sarnaselt (4,8% 40 mg ZOCORi ning 5,1% platseebot saanud patsientidest). Müopaatiat esines < 0,1%-l 40 mg ZOCORiga ravitud patsientidest. Transaminaaside aktiivsuse suurenemist (korduvatel analüüsidel > 3 korra üle normi ülemise piiri) esines 0,21%-l ($n = 21$) 40 mg ZOCORi 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 ($\geq 1/1000$, < 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

Psühhiaatrilised häired

Väga harv: unetus

Teadmata: depressioon

Närvisüsteemi häired

Harv: peavalu, paresteesiad, pearinglus, perifeerne neuropaatia

Väga harv: mäluhäired

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Teadmata: interstitsiaalne kopsuhaigus (vt lõik 4.4)

Seedetrakti häired

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

Maksa ja sapiteede häired

Harv: hepatiit/ikterus

Väga harv: letaalne ja mitteletaalne maksapuudulikkus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: lööve, sügelus, alopeetsia

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

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

* Kliinilises uuringus tekkis müopaatia sageli patsientidel, kes said ZOCORi annuses 80 mg ööpäevas, võrreldes 20 mg ööpäevas saanud patsientidega (esinemissagedus vastavalt 1,0% ja 0,02%) (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Teadmata: tendinopaatia, mis mõnikord tüsistub rebendiga

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Teadmata: erektsioonihäired

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv: astenia

Harva on teatatud ülitundlikkuse sündroomi tekkest, millega on esinenud järgmised nähud / sümptomid: angioödeem, luupusesarnane sündroom, reumaatiline polümüalgia, dermatomüosiit, vaskuliit, trombotsütopeenias, eosinofiilia, erütrotsüütide settekiiruse tõus, artriit ja artralgia, nõgestõbi, fotosensibilisatsioon, palavik, nahaõhetus, düspnoe ja halb enesetunne.

Uuringud

Harv: seerumi transaminaaside (ALAT-i, aspartaadi aminotransferaasi, γ -glutamüüli transpeptidaasi) aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4 *Toime maksale*), aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, seerumi kreatiinkinaasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4)

Statiinidega, sh ZOCORiga, on teatatud glükohemoglobiini ja paastuseerumis glükoosi sisalduse suurenemisest.

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

Järgmisi täiendavaid kõrvaltoimeid on kirjeldatud mõnede statiinide kasutamisel:

- unehäired, sh hirmuunenäod;
- seksuaalfunktsiooni häired;
- suhkurtõbi. Sagedus sõltub riskitegurite olemasolust või puudumisest (vere glükoosisisaldus $\geq 5,6$ mmol/l tühja kõhuga, kehamassiindeks > 30 kg/m², suurenend triglütseriidide sisaldus, anamneesis kõrge vererõhk).

Lapsed ja noorukid (vanuses 10...17 aastat)

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 ZOCOR-ravi saanud rühmas ohutus- ja taluvusnäitajad üldiselt sarnased platseebot saanud rühmas täheldatuga. Pikaajalised toimed

kehalisele, intellektuaalsele ja seksuaalsele küpsemisele on teadmata. Praegu puuduvad piisavad andmed üle ühe aasta kestnud ravi kohta. (Vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1.)

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Senini on teatatud üksikutest üleannustamise juhtudest; maksimaalne manustatud annus oli 3,6 g. Kõik haiged paranesid tüsistusteta. Üleannustamise korral ei ole spetsiifilist ravi. Antud juhul tuleb rakendada 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 beetahüdroksühappeks, 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.

On näidatud, et ZOCOR alandab LDL-kolesterooli normaalseid ja kõrgeks muutunud väärtusi. LDL tekib väga madala tihedusega lipoproteiinist (VLDL) ning ta lagundatakse peamiselt kõrge afiinsusega LDL-retseptorite poolt. ZOCORi 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. ZOCORi ravi ajal väheneb oluliselt ka apolipoproteiin B tase. Lisaks suurendab ZOCOR mõõdukalt HDL-kolesterooli taset ja vähendab triglütseriidide taset vereplasmas. Nende muutuste tulemusena vähenevad üldkolesterooli/HDL-kolesterooli ja LDL-kolesterooli/HDL-kolesterooli suhted.

Südame isheemiatõve kõrge risk või olemasolev südame isheemiatõbi

HPS uuringus hinnati ZOCOR-ravi efektiivsust 20 536-l hüperlipideemiaga või hüperlipideemiata südame isheemiatõvega, mõne teise oklusiivse arterite haigusega või suhkurtõvega 40...80-aastaselt patsiendil. Keskmiselt viie aasta jooksul raviti selles uuringus 10 269 patsienti ZOCORi 40 mg annusega ööpäevas ja 10 267 patsienti sai platseebot. Uuringu alustamisel oli 6793 (33%) patsiendi LDL-kolesterooli tase alla 116 mg/dl; 5063 (25%) patsiendi näitaja oli vahemikus 116...135 mg/dl ja 8680 (42%) patsiendi näitaja üle 135 mg/dl.

Ravi 40 mg ZOCORiga ööpäevas vähendas võrreldes platseeboga oluliselt üldsuremuse riski (1328 (12,9%) simvastatiinirühmas vs. 1507 (14,7%) platseeborühmas; $p = 0,0003$), sest 18% võrra vähenes koronaarsündmustest tingitud suremusmäär (587 (5,7%) vs. 707 (6,9%); $p = 0,0005$; absoluutne riski vähenemine 1,2%). Mittevaskulaarsete surmajuhtude vähenemine ei olnud statistiliselt oluline. ZOCOR vähendas 27% ($p < 0,0001$) võrra ka põhilisi südame-veresoonkonna tüsistusi (uuringu ühendatud hindamiskriteerium seisnes müokardiinfarktides ja koronaartõvest tingitud suremusmääras). ZOCOR 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. ZOCOR vähendas insuldi riski 25% ($p < 0,0001$) võrra, mis tähendab isheemiliste insuldi juhtude vähenemist 30% ($p < 0,0001$) võrra. Lisaks vähendas ZOCOR diabeediga haigete alarühmas suurte veresoonte tüsistuste, sealhulgas perifeersete revaskularisatsiooni protseduuride (kirurgia või angioplastika), alajäseme amputatsiooni või

säärehaavandite riski 21% ($p = 0,0293$) võrra. Haigusjuhtude määra proportsionaalne vähenemine oli sarnane igas uuritud patsientide alarühmas, kaasa arvatud need, kellel ei olnud südame-veresoonte haigust, kuid kellel oli ajuveresoonte või perifeersetes arterites 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.

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

Uuringus SEARCH (*Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*, kolesterooli- ja homotsüsteiinisalduse täiendava vähendamise efektiivsuse uuring) hinnati 80 mg ja 20 mg ZOCORi mõju (keskmine järelkontrolli kestus 6,7 aastat) olulistele vaskulaarsetele tüsistustele (nende hulka kuulusid surmaga lõppenud koronaartõbi, mittefataalne müokardiinfarkt, koronaararterite revaskularisatsiooni protseduur, mittefataalne või fataalne insult või perifeerne revaskularisatsiooni protseduur) 12 064-l müokardiinfarkti anamneesiga patsiendil. Oluliste vaskulaarsete tüsistuste esinemissageduse osas ei esinenud kahe rühma vahel olulist erinevust; ZOCOR 20 mg ($n = 1553$; 25,7%) vs. ZOCOR 80 mg ($n = 1477$; 24,5%); RR 0,94; 95% usaldusvahemik: 0,88...1,01. LDL-kolesterooli absoluutne erinevus kahe rühma vahel kogu uuringu kestel oli $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Ohutusprofiil oli sarnane kahes ravirühmas, välja arvatud müopaatia esinemissagedus, mis oli 80 mg ZOCORi saanud patsientidel ligikaudu 1,0% ja 20 mg ZOCORi 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 (vanuses 10...17 aastat)

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

ZOCORi toimet 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) ZOCOR 40 mg rühmas ja 207,8 mg/dl (vahemik: 128,0...334,0 mg/dl) platseeborühmas.

Pärast 24 nädalat kestnud simvastatiinravi (annust suurendati 10 mg-st 20 mg ja kuni 40 mg-ni ööpäevas 8-nädalaste intervallide järel) oli ZOCORi toime 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%). ZOCORi pikaajaline kasulik toime kardiovaskulaarsüsteemile heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel on teadmata.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

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

Imendumine

Simvastatiin imendub inimorganismis hästi ja allub maksas ulatuslikule esmase passaaži metabolismile. Metaboliseerumine maksas sõltub verevoolust maksas. Maks on aktiivse vormi esmaseks toimimise kohaks. Inimorganismis on beetahüdroksühape 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 beetahüdroksühape ja veel neli aktiivset metaboliiti. Pärast radioaktiivselt märgistatud simvastatiini suukaudset manustamist inimesele eritus 96 tunni jooksul 13% radioaktiivsusest uriiniga ja 60% väljaheitega. Väljaheitega eritunud hulk vastab imendunud ravimi kogusele, mis eritus sapiga ja lisaks veel imendumata ravimi hulgale. Beetahüdroksühape intravenoosel süstimisel on selle poolväärtusaeg keskmiselt 1,9 tundi. Keskmiselt ainult 0,3% intravenoossest annusest eritus uriiniga inhibiitoritena.

Simvastatiin imendub OATP1B1-transporteri abil aktiivselt hepatotsüütidesse.

Eripopulatsioonid

SLCO1B1 polümorfism

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakodünaamilise, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse 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

butüülhüdroksüanisool (E320)
askorbiinhape (E300)
sidrunhappe monohüdraat (E330)
mikrokristalne tselluloos (E460)
eelgeelistatud tärklis
magneesiumstearaat (E572)
laktoosmonohüdraat

Tableti kate

hüpromelloos (E464)
hüdroksüpropüülselluloos (E463)
titaandioksiid (E171)
talk (E553b)
punane raudoksiid (E172)
kollane raudoksiid (E172) (10 mg ja 20 mg tabletid)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 mg, 20 mg või 40 mg tabletid: 2 x 14 tk blisterpakendis (28 tk).
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Merck Sharp & Dohme OÜ
A. H. Tammsaare tee 47
11316 Tallinn
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBRID

ZOCOR 10 MG: 088794
ZOCOR 20 MG: 088894
ZOCOR FORTE 40 MG: 169797

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19/12/1994
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev
ZOCOR 10 MG: 28/01/2015
ZOCOR 20 MG: 28/01/2015
ZOCOR FORTE 40 MG: 25/05/2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015