

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Simvastatin Accord, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Simvastatin Accord, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Simvastatin Accord, 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Simvastatin Accord, 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

10 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg simvastatiini.
20 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg simvastatiini.
40 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg simvastatiini.
80 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg simvastatiini.
INN. *Simvastatinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

10 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 70 mg laktoosmonohüdraati.
20 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 140 mg laktoosmonohüdraati.
40 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 280 mg laktoosmonohüdraati.
80 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 560 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Simvastatin Accord, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Heleroosat värvi ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud 'CS' ja mille teine pool on sile.

Simvastatin Accord, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Heleroosat värvi ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud 'CT' ja mille teine pool on sile.

Simvastatin Accord, 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Roosat värvi ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud 'CU' ja mille teine pool on sile.

Simvastatin Accord, 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Roosat värvi kapslikujulised kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud 'CV' ja mille teine pool on sile.

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 verelipiidide sisaldust vähendavatele teistele ravimeetmetele (nt LDL-aferees) või kui need meetmed ei sobi.

Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine

Kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse vähendamine väljendunud aterosklerootilise kardiovaskulaarhaiguse või suhkurtõvega patsientidel, kelle kolesteroolitase on normaalne või kõrgenenud, täiendavalt teiste riskifaktorite vähendamisele ja muule kardioprotektiivsele ravile (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ööpäevane annus on 5...80 mg, manustatuna suukaudselt üksikannusena õhtuti. Annust tuleb vajadusel kohandada mitte sagedamini kui 4-nädalaste intervallidega kuni maksimaalse annuseni 80 mg ööpäevas, manustatuna ühekordse annusena õhtul. 80 mg annus on soovitatav ainult patsientidele, kellel esineb raske hüperkolesteroleemia ja suurenenud kardiovaskulaarsete tüsistuste risk ja kes pole väiksemate annustega ravieesmäärke saavutanud ning kui oodatav kasu kaalub üles potentsiaalsed riskid (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Hüperkolesteroleemia

Patsient peab olema standardsel vere kolesteroolisisaldust vähendaval dieedil ja dieet peab jätkuma kogu Simvastatin Accord ravi vältel. Ravi alustatakse tavaliselt 10...20 mg-se ööpäevase annusega, mis võetakse sisse üks kord õhtuti. Patsientidel, kelle LDL-kolesterooli (üle 45%) taset tuleb oluliselt langetada, võib määrata ööpäevaseks algannuseks 20...40 mg, mis võetakse sisse ühekordselt õhtuti. Annuste kohandamine toimub vastavalt vajadusele nagu eespool mainitud.

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

Kontrollitud kliinilise uuringu tulemusel on soovitatav ööpäevane algannus 40 mg, mis võetakse sisse õhtul. Neil patsientidel tuleks Simvastatin Accord'i kasutada lisaravimina teiste lipiidisisaldust vähendavate ravivõtete kõrval (nt LDL-aferees) või juhul, kui need ei ole võimalikud.

Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine

Südame isheemiatõve (hüperlipideemiaga või ilma) kõrge riskiga patsientidel on tavaline Simvastatin Accord'i annus 20...40 mg ööpäevas üksikannusena õhtul. Raviga samaaegselt rakendatakse dieeti ja kehalist aktiivsust. Annuste kohandamine toimub vastavalt vajadusele nagu eespool mainitud.

Kaasnev ravi

Simvastatin Accord on tõhus monoteerapiana kui ka kombinatsioonis sapphappe sekvestrantidega. Ravimit tuleb võtta kas rohkem kui 2 tundi enne või rohkem kui 4 tundi pärast sapphappe sekvestrandi manustamist.

Patsientidel, kes võtavad simvastatiini samaaegselt fibraatidega, välja arvatud gemfibrosiil (vt lõik 4.3) või fenofibraat, on maksimaalseks lubatud simvastatiini ööpäevaseks annuseks 10 mg. Simvastatiini samaaegselt amiodaroni, amlodipiini, verapamiili või diltiaseemiga manustavatel patsientidel ei tohi ületada simvastatiini annust 20 mg ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Kasutamine neerupuudulikkuse korral

Mõõduka neerupuudulikkuse korral ei ole vaja annust korrigeerida.

Raske neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiini kliirens < 30 ml/min) tuleb ravimi manustamist üle 10 mg ööpäevas tõsiselt kaaluda ning vajadusel manustada ettevaatusega.

Kasutamine eakatel

Annuse kohandamise vajadus puudub.

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

Lastel ja noorukitel (poisid kellel on puberteedi aste Tanneri skaala järgi II ja üle selle ning tüdrukud, kellel on menstruatsioonide algusest möödas vähemalt aasta, 10...17 aasta vanused), kellel on heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia, on soovitatav algannus 10 mg üks kord ööpäevas

õhtuti. Lapsed ja noorukid tuleb enne simvastatiinravi alustamist panna tavapärasele kolesterooli langetavale dieedile; see dieet peab kestma kogu simvastatiinravi vältel. Soovitatav annustevahemik on 10...40 mg ööpäevas; soovitatav maksimaalne annus on 40 mg ööpäevas. Annused peavad olema individuaalsed vastavalt ravieesmärkidele, mis on soovitatud laste ravisoovitustes (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Annuse kohandamised tuleb teha 4-nädalaste või pikemate intervallidega.

Simvastatiini kasutamiskogemus puberteedieelsetel lastel on piiratud.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus simvastatiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Äge maksahaigus või ebaselge etioloogiaga püsiv transaminaaside suurenemine seerumis.
- Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).
- Tugevate CYP3A4 inhibiitorite (ained, mis suurendavad AUC väärtust ligikaudu 5 korda või rohkem) (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).
- Samaaegne ravi gemfibrosiili, tsüklosporiini või danasooliga (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 müopaatiaid, mille sümptomiteks on lihasvalu, -hellus või -nõrkus ning millega kaasneb kreatiinkinaasi (CK) taseme tõus normi ülemisest piirist (ULN) 10 korda suuremaks. Mõnikord väljub müopaatia rabdomüolüüsina, müoglobiinuuriale sekundaarselt võib tekkida äge neerupuudulikkus; väga harva on kirjeldatud surmajuhte. Müopaatia risk suureneb, kui HMG-CoA reduktaasi inhibiitori tase on plasmas kõrge.

Sarnaselt teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega, sõltub müopaatia/rabdomüolüüsi risk annusest. Kliinilistes uuringutes, milles raviti simvastatiiniga 41413 patsienti ja kellest 24747 (ligikaudu 60%) olid haaratud uuringutesse keskmise jälgimisperioodiga vähemalt 4 aastat, oli müopaatia esinemissagedus ligikaudu 0,03% ööpäevase annusega 20 mg, 0,08% ööpäevase annusega 40 mg ja 0,61% ööpäevase annusega 80 mg. Uuringute käigus jälgiti hoolikalt patsiente ja mõned koostoimeid põhjustavad ravimid jäeti välja.

Kliinilises uuringus patsientidel, kellel oli anamneesis müokardiinfarkt ja keda raviti simvastatiiniga annuses 80 mg ööpäevas (keskmine jälgimisperiood 6,7 aastat) oli müopaatia esinemissagedus ligikaudu 1,0% võrreldes 0,02%-ga patsientidel, kes said simvastatiini 20 mg ööpäevas. Ligikaudu pooled nendest müopaatia juhtudest ilmsid esimese raviaasta jooksul. Igal järgneval aastal oli müopaatia esinemissagedus ligikaudu 0,1% (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Patsientidel, kes võtavad simvastatiini 80 mg annuseid, on suurem müopaatia risk, võrreldes teiste statiinipõhiste ravidega, millel on samaväärne LDL-kolesterooli langetav efektiivsus. Seetõttu tohib simvastatiini 80 mg annust kasutada üksnes patsientidel, kellel on raskekujuline hüperkolesteroleemia ning suur risk kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkeks, kellel väiksemate annustega ei ole ravieesmärki saavutatud ja tingimusel, et oodatav kasu kaalub üles võimalikud riskid. Patsiendid, kes võtavad simvastatiini 80 mg annust ja kelle raviks on vajalik kasutada koostoimet omavat ravimit, tuleb üle viia simvastatiini väiksemale annusele või alternatiivsele statiinipõhisele raviskeemile, millel on väiksem potentsiaal ravimite koostoime tekkeks (vt allpool lõik „Võimalused ja vahendid vähendamaks teiste ravimite kasutamisel tekkivatest koostoimetest tingitud müopaatiariski“ ning lõigud 4.2, 4.3 ja 4.5).

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 kordusmõõtmised 5 kuni 7 päeva hiljem.

Enne ravi alustamist

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

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

- eakad (vanus > 65 aasta),
- naissoost patsiendid,
- neerukahjustus,
- ravile allumatu hüpotüreooos,
- pärilikud lihashäired patsiendi isiklikus või perekonnaanamneesis,
- anamneesis varem esinenud statiinidest või fibraatidest põhjustatud lihastoksilisus,
- alkoholi kuritarvitamine.

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

Ravi ajal

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

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

Suuremat müopaatia esinemissagedust on täheldatud patsientidel, kes tiitriti kuni 80 mg annuseni (vt lõik 5.1). Perioodilised CK mõõtmised on soovitatavad, kuna neist võib olla kasu subkliiniliste müopaatia juhtude identifitseerimisel. Siiski pole kindlust, et see jälgimine hoiaks ära müopaatia teket.

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

Võimalused ja vahendid vähendamaks teiste ravimite kasutamisel tekkivatest koostoimetest tingitud müopaatiariski (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 ja 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 amiodarooni, amlodipiini, verapamiili või diltiaseemi kasutatakse samaaegselt simvastatiini teatud annustega (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Müopaatia (sh rabdomüolüüs) risk suureneb, kui üheaegselt kasutatakse fusidiinhapet ja statiini (vt lõik 4.5)

Seega, mis puudutab CYP3A4 inhibiitoreid, on simvastatiini samaaegne manustamine itrakonasooli, ketokonasooli, posakonasooli, vorikonasooli, HIV proteaasi inhibiitorite (nt nelfinaviir), botsepreviiri, telapreviiri, erütromütsiini, klaritromütsiini, telitromütsiini ja nefasodooniga vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Kui ravi tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (ained, mis suurendavad AUC väärtust ligikaudu 5 korda või rohkem) on vältimatu, tuleb simvastatiini manustamine ravikuuri ajaks katkestada (ja kaaluda alternatiivse statiini kasutamist). Lisaks sellele tuleb olla ettevaatlik ka simvastatiini kombineerimisel teatud vähem tugevate CYP3A4 inhibiitoritega: flukonasooli, verapamiili ja diltiaseemiga (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Samaaegset greipfruudimahla ja simvastatiini kasutamist tuleb vältida.

Simvastatiini kasutamine koos gemfibrosiiliga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Suurenenud riski tõttu müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkeks, ei tohi patsientidel, kes võtavad simvastatiini koos teiste fibraatidega (välja arvatud fenofibraat), ületada simvastatiini ööpäevast annust 10 mg (vt lõigud 4.2 ja 4.5). Fenofibraadi määramisel koos simvastatiiniga tuleb olla ettevaatlik, sest mõlemad toimeained võivad ka eraldi kasutades põhjustada müopaatiat.

Simvastatiini ei tohi kasutada koos fusidiinhappega. On teateid rabdomüolüüsist (sh mõned surmaga lõppenud juhud) patsientidel, kellele manustati seda kombinatsiooni (vt lõik 4.5). Kui patsiendi ravis on hädavajalik kasutada süsteemset fusidiinhappe preparaati, tuleb statiinravi katkestada kogu fusidiinhappe ravi ajaks. Patsienti tuleb teavitada, et ta pöörduks otsekohe abi saamiseks arsti poole, kui tal tekivad sellised sümptomid nagu lihaste nõrkus, valu või hellus. Statiinravi võib uuesti alustada seitse päeva pärast viimase fusidiinhappe annuse manustamist. Erandolukorras, kui vajatakse pikaajalist ravi süsteemse fusidiinhappega, nt raskete infektsioonide ravis, tuleb simvastatiini ja fusidiinhappe koos manustamise vajadust kaaluda üksnes hoolika meditsiinilise järelevalve all ning iga juhtumi puhul eraldi.

Suuremate kui 20 mg simvastatiini ööpäevaste annuste kasutamisest koos amiodarooni, amlodipiini, verapamiili või diltiaseemiga tuleb hoiduda (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Patsientidel, kes võtavad teisi ravimeid, mille puhul on teada, et neil on mõõdukas CYP3A4 inhibeeriv toime, eriti kui nad kasutavad suuremaid simvastatiini annuseid, võib olla suurem risk müopaatia tekkeks. Kui simvastatiini manustatakse koos mõõduka CYP3A4 inhibiitoriga (ained, mis suurendavad AUC väärtust ligikaudu 2,5 korda), võib olla vajalik kohandada simvastatiini annust. Teatud mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite, nt diltiaseemi puhul, on simvastatiini maksimaalne soovitatav annus 20 mg (vt lõik 4.2).

Harvadel juhtudel on müopaatia/rabdomüolüüsi teket seostatud samaaegse HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite ja lipiidisisaldust muutvas annuses (≥ 1 g ööpäevas) niatsiini (nikotiinhape) manustamisega, mõlemad ained võivad eraldi manustamisel põhjustada müopaatiat.

Arstid, kes kaaluvad simvastatiini ja lipiidisisaldust muutvas annuses (≥ 1 g ööpäevas) niatsiini (nikotiinhape) või niatsiini sisaldavate toodete kombinatsioonravi kasutamist, peavad hoolikalt kaaluma kasu ja riske ning hoolikalt jälgima patsiente lihasvalu, -helluse või -nõrkuse nähtude ja sümptomite suhtes, eriti ravi esimeste kuude jooksul ja annuste suurendamisel.

Käimasoleva kliinilise tulemusuuringu vaheanalüüsis identifitseeris sõltumatu ohutusmonitooringu komitee oodatust suurema müopaatia esinemissageduse Hiina patsientidel, kes võtsid 40 mg simvastatiini ja nikotiinhape/laropiranti 2000 mg/40 mg. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik Hiina patsientide ravimisel simvastatiiniga (eriti annuses 40 mg või enam) koos lipiidisisaldust muutvas annuses (≥ 1 g ööpäevas) niatsiini (nikotiinhape) või niatsiini sisaldavate toodetega. Kuna müopaatia risk statiinidega on annusest sõltuv, ei ole Hiina patsientidel soovitatav kasutada simvastatiini 80 mg ja lipiidisisaldust muutvas annuses (≥ 1 g ööpäevas) niatsiini (nikotiinhape) või niatsiini sisaldavate toodete kombinatsioonravi. On teadmata, kas teiste Aasia patsientidega on suurenenud müopaatia risk,

kui simvastatiini manustada koos lipiidisisaldust muutvas annuses (≥ 1 g ööpäevas) niatsiini (nikotiinhape) või niatsiini sisaldavate toodetega.

Toimed maksale

Kliinilistes uuringutes on üksikutel simvastatiini kasutanud täiskasvanutel esinenud transaminaaside aktiivsuse püsivat suurenemist vereseerumis (kuni >3 korda 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 kliinilistel näidustustel. Patsientidel, kelle suurendatakse annust 80 mg-ni, tuleb teha täiendav test enne selle annuse määramist, 3 kuud pärast annuse suurendamist 80 mg-ni ja seejärel perioodiliselt (nt kord poolaastas) esimesel raviaastal. Erilist tähelepanu tuleb pöörata patsientidele, kelle plasma transaminaaside aktiivsus tõuseb ravi käigus; sellisel juhul tuleb testimist otsekohe korrata ning jätkata testimist varasemast sagedamini. Kui transaminaaside aktiivsus suureneb kasvavalt, eriti kui tõus on üle 3 korra normi ülemisest piirist ning on püsiv, tuleb simvastatiini manustamine lõpetada. Pange tähele, et ALAT võib pärineda lihaskoest, seetõttu võib ALAT ja CK samaaegne tõus viidata müopaatiale (vt eespool *Müopaatia/rabdomüolüüs*).

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

Simvastatiini kasutamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kes tarvitavad rohkelt alkoholi.

Nagu teiste lipiidide taset vähendavate ravimite korral, on simvastatiini kasutamisel täheldatud mõõdukat (< 3 korda üle normi ülemise piiri) transaminaaside tõusu seerumis. Nimetatud muutused ilmnesid varsti pärast ravikuuri alustamist simvastatiiniga, olid sageli mööduva iseloomuga, ilma eriliselt väljendunud sümptomiteta ja ravi katkestamine ei osutunud vajalikuks.

Suhkurtõbi

On tõendeid, et ravimiklassile omase toimena suurendavad statiinid vere glükoosisaldust ning teatud patsientidel, kellel on suur risk tulevikus suhkurtõve tekkeks, võib statiinide mõjul kujuneda hüperglükeemiline veresuhkru tase, mille korral tuleb rakendada ametlikku suhkurtõve ravi. Antud riski kaalub siiski üles vaskulaarse riski vähenemine statiinide toimel, mistõttu see ei ole põhjuseks statiinravi lõpetamisel. Riskipatsiente (tühja kõhu vere glükoosiväärtus 5,6...6,9 mmol/l, KMI > 30 kg/m², triglütseriidide taseme tõus, hüpertensioon) tuleb jälgida nii kliiniliselt kui biokeemiliselt vastavalt riiklikele ravijuhistele.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Mõnede statiinide, sh simvastatiini kasutamise järgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.8). Selle seisundiga kaasuvate sümptomite hulka võivad kuuluda düspnoe, mitteproduktiivne köha ja üldise tervise halvenemine (väsimus, kehakaalu kaotus ja palavik). Kui kahtlustatakse, et patsiendil on välja kujunenud interstitsiaalne kopsuhaigus, tuleb statiinravi katkestada.

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

Simvastatiini kasutamise ohutust ja efektiivsust 10...17-aastastel heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel on hinnatud kontrollitud kliinilises uuringus poistel (puberteedi aste Tanneri skaala järgi II ja üle selle) ja tüdrukutel (kellel oli menstruatsioonide algusest möödas vähemalt aasta). Simvastatiiniga ravitud patsientide kõrvaltoimete profiil oli sarnane platseebogrupi omale. **Sellel patsiendirühmal ei ole uuritud 40 mg-st suuremate annuste kasutamist.** Selles piiratud kontrollitud uuringus ei olnud märgatavat mõju tüdrukute ja poiste kasvule või seksuaalsele küpsemisele ega tüdrukutel mõju menstruaaltsükli pikkusele (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.1). Neidusid tuleks nõustada sobiva rasestumisvastase vahendi valikul simvastatiinravi ajaks (vt lõigud 4.3 ja 4.6). Alla 18-aastastel patsientidel ei ole uuritud efektiivsust ja ohutust pikematel raviperioodidel kui 48 nädalat

ja pikaajalised mõjud füüsilisele, intellektuaalsele ja seksuaalsele küpsemisele ei ole teada. Simvastatiini kasutamist ei ole uuritud alla 10-aastastel patsientidel ega puberteedieelses eas lastel ja tüdrukutel enne menstruatsioonide algust.

Abiained

Ravim sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasi defitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid on uuritud ainult täiskasvanutel.

Farmakodünaamilised koostoimed

Koostoimed lipiidide sisaldust langetavate ravimitega, mis võivad monoteerapiana põhjustada müopaatiat

Müopaatia, sealhulgas rabdomüolüüsi, risk on suurem, kui ravimit võtta koos fibraatidega. Peale selle esineb koostoimeid gemfibrosiiliga, mille tagajärjel simvastatiini sisaldus seerumis tõuseb (vt allpool „Farmakokineetilised koostoimed“ ning lõigud 4.3 ja 4.4). Puuduvad andmed, et simvastatiini ja fenofibraadi koosmanustamisel oleks müopaatia tekkerisk suurem kui mõlema ravimi eraldi manustamisel esinevate riskide summa. Teiste fibraatide kohta adekvaatsed ohutusseire ja farmakokineetika andmed puuduvad. Harvadel juhtudel on müopaatia/rabdomüolüüsi teket seostatud samaaegse simvastatiini ja lipiidisisaldust muutvas annuses (≥ 1 g ööpäevas) niatsiini (nikotiinhape) manustamisega (vt lõik 4.4).

Farmakokineetilised koostoimed

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

Ravimite koostoimed, mida seostatakse suurenenud müopaatia/rabdomüolüüsi tekkeriskiga	
Koostoimeid omavad ained	Soovitused ravimi manustamiseks
<i>Tugevatoimelised CYP3A4 inhibiitorid, nt:</i> Itrakonasool Ketokonasool Posakonasool Vorikonasool Erütromütsiin Klaritromütsiin Telitromütsiin HIV proteaasi inhibiitorid (nt nelfinaviir) Nefasodoon Botsepreviir Telapreviir Tsüklosporiin Danasool Gemfibrosiil	Simvastatiiniga vastunäidustatud
Teised fibraadid (välja arvatud fenofibraat)	Mitte ületada simvastatiini ööpäevast annust 10 mg
Fusidiinhape	Ei ole soovitatav kasutada koos simvastatiiniga
Amiodaroon Verapamiil Diltiaseem Amlodipiin	Mitte ületada annust 20 mg simvastatiini ööpäevas
Greipfruudimahl	Simvastatiini kasutamisel hoiduge greipfruudimahlast

Teiste ravimite toime simvastatiinile

CYP3A4 inhibiitoritega seotud koostoimed

Simvastatiin on tsütokroom P450 3A4 substraat. Tsütokroom P450 3A4 tugevad inhibiitorid võivad simvastatiinravi käigus HMG CoA reduktaasi inhibeeriva aktiivsuse suurendamise teel vereplasmas suurendada müopaatia tekkeriski. Nimetatud inhibiitorite hulka kuuluvad, itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin, HIV-proteaasi inhibiitorid (nt nelfinaviir), botsepreviir, telapreviir ja nefasodoon. Kui samaaegselt võeti itrakonasooli, põhjustas see enam kui 10-kordset simvastatiinhappe kontsentratsiooni tõusu (aktiivne beeta-hüdroksühappe metaboliit). Telitromütsiin põhjustas 11-kordset simvastatiinhappe kontsentratsiooni tõusu.

Samaaegne ravi itrakonasooli, ketokonasooli, posakonasooli, vorikonasooli, HIV proteaasi inhibiitorite (nt nelfinaviir), botsepreviiri, telapreviiri, erütromütsiini, klaritromütsiini, telitromütsiini ja nefasodooniga on vastunäidustatud; samuti on vastunäidustatud gemfibrosiili, tsüklosporiini ja danasooli kasutamine (vt lõik 4.3). Kui ravi tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (mis suurendavad AUC väärtust ligikaudu 5 korda või rohkem) on vältimatu, tuleb simvastatiini manustamine ravikuuri ajaks katkestada (ning kaaluda alternatiivse statiini kasutamist). Peale selle on vajalik ettevaatus, kui simvastatiini kombineeritakse vähemtugevate CYP3A4 inhibiitoritega nagu flukonasool, verapamiil, diltiaseem (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Flukonasool

Simvastatiini ja flukonasooli samaaegsel kasutamisel on harvadel juhtudel teatatud kaasnevast rabdomüolüüsist (vt lõik 4.4).

Tsüklosporiin

Müopaatia/rabdomüolüüsi risk suureneb, kui tsüklosporiini võetakse koos simvastatiiniga; seetõttu on tsüklosporiini kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Kuigi mehhanism ei ole veel täielikult selge, suurendab tsüklosporiin HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite AUC'd. Simvastatiinhappe AUC kasv tuleneb osaliselt CYP3A4 pärssimisest.

Danasool

Danasooli ja simvastatiini koosmanustamisel on müopaatia ja rabdomüolüüsi risk tõusnud; seetõttu on kasutamine koos danasooliga vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Gemfibrosiil

Gemfibrosiil suurendab simvastatiinhappe AUC-d 1,9 korda, tõenäoliselt glükuronidatsiooni rada pärssides (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Samaaegne manustamine koos gemfibrosiiliga on vastunäidustatud.

Fusidiinhape

Müopaatia, sh rabdomüolüüsi risk võib suurened, kui samaaegselt süsteemse fusidiinhappega võetakse statiine. Selle kombinatsiooni samaaegne manustamine võib suurendada vereplasmas mõlema toimeaine sisaldust. Selle koostoime mehhanism (on see siis farmakokineetiline, farmakodünaamiline või segu mõlemast) on siiani teadmata. Selle kombinatsiooniga ravitud patsientidel on teatatud rabdomüolüüsist (sh mõned surmajuhud). Kui ravi fusidiinhappega on hädavajalik, tuleb simvastatiinravi katkestada kogu fusidiinhapperavi ajaks (vt lõik 4.4).

Amiodaroon

Müopaatia ja rabdomüolüüsi risk suureneb, kui amiodarooni võetakse koos simvastatiiniga (vt lõik 4.4). Ühes kliinilises uuringus teatati müopaatia 6% patsientidest, kes said samaaegselt 80 mg simvastatiini ja amiodarooni. Seetõttu ei tohi simvastatiini annus ületada 20 mg ööpäevas patsientidel, kes saavad samaaegselt ravi amiodarooniga.

Kaltsiumikanali blokaatorid

- Verapamiil

Müopaatia ja rabdomüolüüsi risk on suurenenud samaaegsel verapamiili manustamisel koos 40 mg või 80 mg simvastatiiniga (vt lõik 4.4). Ühes farmakokineetilises uuringus põhjustas

samaaegne verapamiili võtmine 2,3-kordset simvastatiinhappe kontsentratsiooni tõusu, eeldatavalt osaliselt CYP3A4 pärssimise tõttu. Seetõttu ei tohi samaaegset verapamiilravi saavatel patsientidel ületada simvastatiini annust 20 mg ööpäevas.

- *Diltiaseem*

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

- *Amlodipiin*

Patsientidel, kes saavad samaaegselt ravi amlodipiini ja simvastatiiniga, on suurenenud risk müoopaatia tekkeks. Ühes farmakokineetilises uuringus põhjustas samaaegne amlodipiini manustamine simvastatiinhappe ekspositsiooni 1,6-kordse tõusu. Seetõttu ei tohi samaaegselt amlodipiinravi saavatel patsientidel simvastatiini annus ületada 20 mg ööpäevas.

CYP3A4 mõõdukad inhibiitorid

Patsientidel, kes võtavad samaaegselt simvastatiiniga (eriti simvastatiini suuremate annuste kasutamisel) teisi ravimeid, millel on teadaolevalt mõõdukas CYP3A4 inhibeeriv toime, võib olla suurem risk müoopaatia tekkeks (vt lõik 4.4)

Niatsiin (nikotiinhape)

Harvadel juhtudel on müoopaatia/rabdomüolüüsi teket seostatud samaaegse simvastatiini ja lipiidisaldust muutvas annuses (≥ 1 g ööpäevas) niatsiini (nikotiinhape) manustamisega. Ühes farmakokineetilises uuringus tõusid samaaegse ühekordse 2 g toimeainet prolongeeritult vabastava nikotiinhappe annuse manustamisel koos 20 mg simvastatiiniga vähesel määral simvastatiini ja simvastatiinhappe AUC ja simvastatiinhappe plasmakontsentratsioonide C_{max} .

Greipfruudimahl

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

Kolhitsiin

On teatatud müoopaatiast ja rabdomüolüüsist kolhitsiini ja simvastatiini samaaegsel manustamisel neerupuudulikkusega patsientidele. Seda ravimite kombinatsiooni võtvaid vastavaid patsiente on soovitatav hoolikalt kliiniliselt jälgida.

Rifampitsiin

Kuna rifampitsiin on tugev CYP3A4 indutseerija, võib pikaajaliselt rifampitsiini (nt tuberkuloosi raviks) saavatel patsientidel simvastatiini toime kaduda. Farmakokineetilises uuringus normaalsetel vabatahtlikel vähenes simvastatiinhappe plasma kontsentratsioonikõveraallane ala (AUC) samaaegsel rifampitsiini manustamisel 93% võrra.

Simvastatiini toime teiste ravimite farmakokineetikale

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

Suukaudsed antikoagulandid

Kahes kliinilises uuringus, millest üks viidi läbi tervetel vabatahtlikel ja teine hüperkolesteroleemiaga patsientidel, suurendas simvastatiin annuses 20...40 mg ööpäevas mõõdukalt kumariini derivaatide antikoagulantset toimet: protrombiiniaeg (INR) pikenes tervetel vabatahtlikel 1,7-lt 1,8-le ja hüperkolesteroleemiaga patsientidel 2,6-lt 3,4-le. Väga harva on teatatud pikenenud INR-st. Kumariini derivaate saavatel patsientidel tuleb enne simvastatiinravi algust ja korduvalt ravi

algperioodil määrata protrombiiniaega, veendumaks, et see olulisel määral ei muutuks. Kui protrombiiniaeg on simvastatiinravi käigus normaliseerunud, piisab reeglina kumariini derivaate saavatel patsientidel teostatavatest protrombiiniaja määramise tavapärastest intervallides. Simvastatiini annuse muutmisel või ravi katkestamisel tuleb järgida samu juhiseid. Patsientidel, kes ei kasuta antikoagulante, ei ole simvastatiinravi käigus täheldatud verejookse ega mingeid protrombiiniaja muutusi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Simvastatiin on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ohutust rasedatel naistel ei ole kindlaks tehtud. Rasedatel naistel ei ole kontrollitud kliinilisi uuringuid simvastatiiniga läbi viidud. Harva on teatatud HMGCoA reduktaasi inhibiitorite rasedusaegse kasutamisega seotud kaasasündinud anomaaliade esinemisest. Samas, ligikaudu 200 raseduse prospektiivsel analüüsil, kus naised kasutasid esimesel trimestril kas simvastatiini või mõnda teist sarnast HMG CoA reduktaasi inhibiitorit, leiti, et kaasasündinud anomaaliade esinemissagedus 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 saanud emade järglastel esineks enam kaasasündinud anomaaliaid kui üldpopulatsioonis, tuleb meeles pidada, et ravi simvastatiiniga võib vähendada mevalonaadi, mis on kolesterooli biosünteesi prekursor, taset loote organismis.

Ateroskleroos on krooniline protsess ning rasedusaegne lipiidide sisaldust vähendava ravi katkestamine mõjutab vähe primaarse hüperkolesteroleemiaga seotud pikaajalisi riske. Seetõttu ei tohi simvastatiini kasutada naised, kes on rasedad, soovivad rasestuda või arvavad, et nad on rasedad. Ravi simvastatiiniga tuleb katkestada kogu raseduse ajaks või kuni on kindlaks tehtud, et naine ei ole rase (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas simvastatiin või tema metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Arvestades asjaolu, et paljud ravimid siiski erituvad rinnapiima ja et simvastatiin võib imikul esile kutsuda tõsiseid kõrvaltoimeid, ei tohi simvastatiini rinnaga toitmise ajal kasutada (vt lõik 4.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Simvastatiinil puudub märkimisväärne toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Siiski on autojuhtimisel või masinatega töötamisel vajalik ettevaatus, sest turuletulekujärgselt on harva teatatud peeringluse tekkest.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevalt on toodud kõrvaltoimed, mida on täheldatud kliiniliste uuringute käigus ja/või turuletulekujärgselt ning nende esinemissageduse kategoriseerimisel on kasutatud andmeid, mis pärinevad ulatuslikest, pikaajalistest, platseebokontrollitud kliinilistest uuringutest, kaasa arvatud HPS ja 4S, milles osales vastavalt 20536 ja 4444 patsienti (vt lõik 5.1). HPS uuringus registreeriti vaid tõsised kõrvaltoimed ja lisaks ka müalgia ning plasma transaminaaside ja kreatiinkinaasi aktiivsuse tõus. 4S uuringus registreeriti kõik allpool loetletud kõrvaltoimed. Harvaesinevad kõrvaltoimeteks määratleti kõrvaltoimed, mille esinemissagedus simvastatiini rühmas oli nendes uuringutes madalam kui platseeborühmas või sellega võrreldav ning samasuguseid kõrvaltoimeid on teatatud ka spontaanselt.

HPS uuring (vt lõik 5.1) hõlmas 20536 patsienti, kes said simvastatiini annuses 40 mg ööpäevas (n= 10269) või kellele manustati platseebot (n= 10267), siis 5 aastat kestnud uuringus oli kõrvaltoimete profiil simvastatiini kasutamisel annuses 40 mg ööpäevas võrreldav platseeborühma kõrvaltoimete profiiliga. Kõrvaltoimete tõttu katkestati ravi mõlemas grupis sarnaselt (4,8% 40 mg

simvastatiini ning 5,1% platseebot saanud patsientidest). Müopaatiat esines vähem kui 0,1%-l 40 mg simvastatiiniga ravitud patsientidest. Transaminaaside aktiivsuse suurenemist (korduvatel analüüsidel > 3 korra üle normi ülemise piiri) esines 0,21%-l (n = 21) 40 mg simvastatiini saanud patsientidel võrreldes 0,09%-ga (n = 9) platseeboga ravitud patsientidel.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on liigitatud järgnevalt: väga sage (> 1/10), sage (\geq 1/100, < 1/10), aeg-ajalt (\geq 1/1000, < 1/100), harv (\geq 1/10 000, < 1/1000), väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv: aneemia.

Psühhiaatrilised häired

Väga harv: unetus.

Teadmata: depressioon.

Närvüsteemi häired

Harv: peavalu, paresteesia, peeringlus, perifeerne neuropaatia.

Väga harv: mälu halvenemine.

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: fataalne ja mitte-fataalne maksapuudulikkus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: lööve, sügelus, alopeetsia.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

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

* Ühes kliinilises uuringus tekkis müopaatia sagedamini patsientidel, keda raviti 80 mg simvastatiiniga ööpäevas, võrreldes patsientidega, keda raviti 20 mg simvastatiiniga ööpäevas (vastavalt 1,0% vs 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 ülitundlikkussündroomi tekkest, mille puhul on esinenud järgmised nähud/sümptomid: angioödeem, luupusesarnane sündroom, reumaatiline polümüalgia, dermatomüosiit, vaskuliit, trombotsütopeenia, eosinofiilia, erütrotsüütide settekiiruse tõus, artriit ja artralgia, nõgestõbi, valgustundlikkus, palavik, nahaõhetus, düspnoe ja halb enesetunne.

Uuringud

Harv: suurenenud seerumi transaminaaside aktiivsus (alaniinaminotransferaas, aspartaataminotransferaas, gammaglutamüül transpeptidaas (vt lõik 4.4 *Toimed maksale*), kõrgenenud alkaalne fosfataas, suurenenud CK tase seerumis (vt lõik 4.4).

Statiinide, sh simvastatiini kasutamisel on teatatud HbA1c ja tühja kõhu glükoositaseme tõusust.

Turuletulekujärgselt on harvadel juhtudel teatatud kognitiivse funktsiooni halvenemisest (nt mälukaotus, kerge unustamine, amneesia, mäluhäired, segasus), millel oli seos statiinide, sh simvastatiini kasutamisega. Teated ei olnud üldjuhul tõsist laadi, kõrvaltoimed olid pöörduvad pärast statiini ärajätmist, erinesid nii sümptomite algusaeg (1 päev kuni aastaid) kui ka sümptomite taandumise aeg (keskmiselt 3 nädalat).

Mõningate statiinide puhul on teatatud lisaks järgmistest kõrvaltoimetest:

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

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

48-nädalases uuringus, kus osalesid heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed ja noorukid (poistel Tanneri skaala II aste või üle selle; tüdrukutel vähemalt üks aasta pärast menstruatsioonide algust) vanuses 10...17 aastat (n = 175), olid simvastatiinravi saanud grupis ohutus- ja taluvusprofiil üldiselt sarnased platseebogrupiga. 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).

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Suukaudsel manustamisel hüdrolüüsib simvastatiin, mis on algselt mittetoimivas laktoonvormis, maksas vastavaks aktiivseks beeta-hüdroksühappeks, millel on tugev HMG CoA reduktaasi (3-hüdroksü-3-metüülglutarüül-CoA reduktaas) inhibeeriv toime. See ensüüm katalüüsib HMG CoA konversiooni mevalonaadiks ja on kolesterooli biosünteesi varane staadium ja ühtlasi ka sünteesikiirust limiteerivaks etapiks.

On näidatud, et simvastatiin alandab LDL-kolesterooli normaalseid ja kõrgeid väärtusi. LDL tekib väga madala tihedusega lipoproteiinist (VLDL) ning kataboliseerub peamiselt kõrge afiinsusega LDL retseptorite kaudu. Simvastatiini LDL-taset alandav toime võib olla tingitud nii VLDL-kolesterooli kontsentratsiooni vähendamisest kui ka LDL-retseptori induktsioonist, mille tulemusena LDL kolesterooli toodetakse vähem ning lagundatakse rohkem. Simvastatiinravi ajal alaneb oluliselt ka apolipoproteiin B tase. Lisaks suurendab simvastatiin mõeldukalt HDL-kolesterooli taset ja vähendab TG (triglütseriidid) taset vereplasmas. Nende muutuste tulemusena vähenevad üldkolesterooli/HDL-kolesterooli ja LDL-kolesterooli/HDL-kolesterooli suhted.

Südame isheemiatõve kõrge risk või olemasolev südame isheemiatõbi

HPS (*Heart Protection Study*) uuringus hinnati simvastatiinravi efektiivsust 20536-l hüperlipideemiaga või hüperlipideemiata ning südame isheemiatõvega, mõne teise oklusiivse arterite haigusega või suhkurtõvega 40...80-aastaselt patsiendil. Selles uuringus sai keskmiselt viie aasta

jooksul 10269 patsienti 40 mg simvastatiini ööpäevas ning 10267 patsienti sai platseebot. Uuringu alustamisel oli 6793 (33%) patsiendil LDL-C 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 simvastatiiniga annuses 40 mg ööpäevas vähendas võrreldes platseeboga oluliselt üldsuremuse riski (1328 [12,9 %] simvastatiinirühmas vs 1507 [14,7%] platseeborühmas; $p=0,0003$), sest 18% võrra vähenes koronaarsetest tüsistustest tingitud suremusmäär (587 [5,7%] vs 707 [6,9%]; $p=0,0005$; absoluutne riski vähenemine 1,2%). Mitte-vaskulaarsete surmajuhtude vähenemine ei olnud statistiliselt oluline. Simvastatiin vähendas 27% ($p<0,0001$) võrra ka põhilisi südame-veresoonkonna tüsistusi (uuringu ühendatud hindamiskriteerium seisnes müokardiinfarktides ja koronaartõvest tingitud suremusmääras). Simvastatiin vähendas pärgarterite revaskularisatsiooniprotseduuride (sh aortkoronaarne šunteerimine ja perkutaanne transluminaalne koronaarangioplastika) ning perifeersete veresoonte ja teiste mittekoronaarsete veresoonte revaskularisatsiooniprotseduuride vajadust vastavalt 30% ($p<0,0001$) ja 16% ($p=0,006$) võrra. Simvastatiin vähendas insuldiriski 25% ($p<0,0001$) võrra, mis tähendab isheemiliste insuldijuhtude vähenemist 30% ($p<0,0001$) võrra. Lisaks vähendas simvastatiin diabeediga patsientide alagrupis suurte veresoonte tüsistuste, sh perifeersete revaskularisatsiooniprotseduuride (kirurgia või angioplastika), alajäseme amputatsiooni ja säärehaavandite riski 21% ($p=0,0293$) võrra. Haigusjuhtude määra proportsionaalne vähenemine oli kõigis uuritud patsientide alagruppides sarnane, sh koronaarhaiguseta patsientidel, kuid kellel esines tserebrovaskulaarne haigus või perifeersete arterite haigus, nii meestel kui naistel, patsientidel, kes olid uuringusse kaasamisel nooremad või vanemad kui 70 aastat, hüpertensiooniga või ilma hüpertensioonita patsientidel ja ka nendel, kellel LDL-kolesterooli tase oli uuringusse kaasamisel alla 3,0 mmol/l.

Skandinaavia Simvastatiini Elulemuse Uuringus (*Scandinavian Simvastatin Survival Study, 4S*) hinnati simvastatiini ravi toimet üldsuremusele 4444 südame isheemiatõvega patsiendil, kellel üldkolesterooli algväärtus oli 212... 309 mg/dl (5,5... 8,0 mmol/L). Selles multitsentrilises randomiseeritud topelpimedas platseebokontrollitud uuringus said stenokardiaga või varasema müokardiinfarktiga (MI) patsiendid dieetravi, standardset hooldust ning keskmiselt 5,4 aasta jooksul kas 20...40 mg simvastatiini ööpäevas ($n=2221$) või platseebot ($n=2223$). Simvastatiin vähendas suremuse riski 30% (absoluutne riski vähenemine 3,3%). Südame isheemiatõve suremuse risk vähenes 42% võrra (absoluutne riski vähenemine 3,5%). Simvastatiin vähendas ka raskete koronaarsündmuste (surm südame isheemiatõve tagajärjel ning lisaks haigla poolt kinnitatud ja sümptomiteta mitteletaalne müokardiinfarkt) tekkeriski 34%. Lisaks vähendas simvastatiin märkimisväärselt letaalsete ja mitteletaalsete ajuveresoonte haigusjuhtude (insult ja transitoorsed isheemilised atakid) tekkeriski 28% võrra. Uuringurühmade mitte-kardiovaskulaarse suremuse osas statistiliselt olulisi erinevusi ei esinenud.

Täiendava kolesterooli ja homotsüsteiini tasemete vähendamise efektiivsuse uuring (*The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine - SEARCH*) hindas 80 mg simvastatiini ravi efektiivsust võrreldes 20 mg raviga (keskmine jälgimisperiod kuni 6,7 aastat) suurte vaskulaarsete tüsistuste ärahoidmises (suured vaskulaarsed tüsistused – MVE-d – fataalne CHD, mitte-fataalne MI, koronaarne revaskularisatsiooniprotseduur, mitte-fataalne või fataalne insult või perifeerne revaskularisatsiooniprotseduur) 12064 patsiendil, kellel oli eelnevalt olnud müokardiinfarkt. Puudus tähelepanuväärne erinevus MVE-de esinemissageduses kahe grupi vahel; simvastatiin 20 mg ($n=1553$; 25,7%) vs simvastatiin 80 mg ($n=1477$; 24,5%); RR 0,94, 95% CI: 0,88...1,01. Absoluutne erinevus LDL-kolesterooli tasemes kahe grupi vahel uuringu jooksul oli $0,35\pm 0,01$ mmol/l. Ohutusprofiilid olid mõlemal grupil sarnased, välja arvatud müopaatia esinemissagedus, mis oli ligikaudu 1,0% simvastatiin 80 mg grupis võrreldes 0,02%-ga 20 mg grupis. Ligikaudu pooled nendest müopaatia juhtudest ilmnesis esimese raviaasta jooksul. Igal järgneval aastal oli müopaatia esinemissagedus 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, vähenes keskmine LDL-kolesterooli tase vastavalt 30, 38, 41 ja 47%. Kliinilistes uuringutes segatüüpi hüperlipideemiaga patsientidega vähenes 40 mg ja 80 mg

simvastatiini manustamisel keskmine triglütseriidide tase vastavalt 28 ja 33% (platseebogrupis 2%) ning keskmine HDL-kolesterooli tase tõusis vastavalt 13 ja 16% (platseebogrupis: 3 %).

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

Topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus randomiseeriti 175 heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga (heFH) patsienti (99 poissi puberteedi astmega II või üle selle Tanneri skaala järgi ning 76 tüdrukut, kellel oli menstruatsioonide algusest möödunud vähemalt üks aasta) vanuses 10...17 aastat (keskmine vanus 14,1 aastat) saama 24 nädala jooksul simvastatiini või platseebot (põhiuuring). Uuringuga liitumise tingimuseks oli LDL-kolesterooli algväärtus 160...400 mg/dl ning vähemalt ühel vanemal LDL-kolesterooli 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. Simvastatiini toimel vähenes oluliselt LDL-kolesterooli, triglütseriidide ja apolipoproteiin B sisaldus plasmas. Jätku-uuringu tulemused 48 nädala möödudes olid võrreldavad põhiuuringus saadud tulemustega. Pärast 24 ravinädalat oli keskmine saavutatud LDL-kolesterooli väärtus 124,9 mg/dl (vahemik: 64,0...289,0 mg/dl) simvastatiin 40 mg grupis ja 207,8 mg/dl (vahemik: 128,0...334,0 mg/dl) platseebogrupis.

Pärast 24 nädalat kestnud simvastatiinravi (annust suurendati 10 mg-st 20 mg ja kuni 40 mg-ni ööpäevas 8-nädalaste intervallide järel) oli simvastatiini toimel keskmine LDL-kolesterooli sisaldus vähenenud 36,8% (platseebo: 1,1% tõus algväärtusest), apolipoproteiin B sisaldus 32,4% (platseebo: 0,5%) ja keskmine triglütseriidide sisaldus 7,9% (platseebo: 3,2%) ning keskmine HDL-kolesterooli sisaldus suurenenud 8,3% (platseebo: 3,6%). Simvastatiini pikaajaline kasulik toime kardiovaskulaarsüsteemile heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel on teadmata. Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel ei ole 40 mg ületavate ööpäevaste annuste ohutust ja efektiivsust uuritud. Lapseeas kasutatud simvastatiinravi pikaajaline efektiivsus haigestumuse ja suremuse vähendamisel täiskasvanueas ei ole kindlaks tehtud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Simvastatiin on farmakoloogiliselt inaktiivne laktoon, mis organismis hüdrolyüsitakse vastavaks beeta-hüdroksühappeks - tugev HMG CoA reduktaasi inhibiitor. Hüdrolyüs toimub peamiselt maksas, hüdrolyüsi kiirus inimese vereplasmas on väga aeglane.

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

Imendumine

Simvastatiin imendub seedetraktist hästi ja allub maksas ulatuslikule esmase passaaži metabolismile. Maksapassaaži ulatus sõltub verevoolust maksas. Maks on aktiivse vormi esmane toimimiskoht. Beeta-hüdroksühappena sedastati vereplasmas vähem kui 5% suukaudselt manustatud simvastatiinist. Aktiivsete inhibiitorite maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub tavaliselt 1...2 tundi pärast simvastatiini sissevõtmist. Toit ei mõjuta simvastatiini imendumist seedetraktist. Simvastatiini üksik- ja korduvate annuste farmakokineetikast nähtub, et ravim ei kumuleeru organismis ka pärast mitmekordset annustamist.

Jaotumine

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

Eritumine

Simvastatiin on CYP3A4 substraat (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Simvastatiini peamiseks metaboliidiks inimveres on beeta-hüdroksühape ja veel neli vähemaktiivset metaboliiti. Patsiendile suu kaudu radioaktiivse simvastatiini manustamisel väljus 96 tunni jooksul uriiniga 13% ja väljaheitega 60%. Väljaheites sedastatud radioaktiivsus tulenes nii sapiga eritunud aktiivsetest metaboliitidest kui imendumata jäänud ravimist. Beeta hüdroksühappe metaboliidi intravenoosse süste järel oli poolväärtusaeg keskmiselt 1,9 tundi. Veeni manustatud annusest eraldus uriinis inhibiitoritena keskmiselt ainult 0,3%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakodünaamika, 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 (E 320)

Askorbiinhape (E 300)

Sidrunhape (E 330)

Mikrokristalne tselluloos, (E 460a)

Preželatiniseeritud maisitärklis

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat (E 470B)

Tableti kate:

Hüpromelloos (E 464)

Hüdroksüpropüütselluloos (E 463)

Titaandioksiid (E 171)

Talk (E 553b)

Kollane raudoksiid (E 172) – (10 mg ja 20 mg tabletis)

Punane raudoksiid (E 172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PE/PVdC/alumiinium või PVC/PVdC/alumiinium blisterpakend, milles on 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98 ja 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare Limited

Sage House , 319 Pinner Road ,
North Harrow , Middlesex
HA1 4 HF
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBRID

10 mg: 590408
20 mg: 590508
40 mg: 589808
80 mg: 590308

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.08.2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.05.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2013