

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat  
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

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

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

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

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

##### *Hüperkolesteroleemia*

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

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

##### *Kardiovaskulaarne preventatsioon*

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

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

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

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

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

*Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia.* Kontrollitud kliinilise uuringu tulemustele tuginedes on soovitatav annus 40 mg öhtuti või 80 mg ööpäevas, mis on jagatud 3 annuseks – 20 mg, 20 mg ja öhtul 40 mg. Neil haigetel tuleb simvastatiini kasutada lisaravimina teiste lipiidide plasmasisaldust vähendavate ravivõtete kõrval (nt LDL-aferees) või juhul, kui neid ravivõtteid ei saa rakendada.

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

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

Simvastatiiniga samal ajal tsüklosporiine, danasooli, gemfibrosiili või teisi fibraate (v.a fenofibraati) manustavatel patsientidel ei tohi simvastatiini annus ületada 10 mg ööpäevas. Simvastatiiniga samal ajal amiodarooni või verapamiili manustavatel patsientidel ei tohi simvastatiini annus ületada 20 mg ööpäevas. Patsientidel, kes võtavad simvastatiiniga samal ajal diltiaseemi või amlodipiini, ei tohi simvastatiini annus ületada 40 mg ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 4.5.).

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

*Kasutamine 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, mida manustatakse öhtul. Enne ravi alustamist simvastatiiniga peavad lapsed ja noorukid olema standardsel kolesteroolisisaldust vähendaval dieedil ning jääma sellele dieedile ka ravi ajal simvastatiiniga.

Soovitatav annusevahemik on 10...40 mg ööpäevas; maksimaalne soovitatav annus on 40 mg ööpäevas. Annused tuleb määrata individuaalselt laste ravijuhistes sisalduva soovitatava ravieesmärgi alusel (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Annust tohib kohandada nelja või enama nädala järel. Simvastatiini kasutamise kogemus puberteedieelses eas lastel on piiratud.

*Kasutamine eakatel patsientidel.* Annuse kohandamine ei ole vajalik.

### 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus simvastatiini või ravimi mõne abiaine suhtes.
- Aktiivne maksahaigus või teadmata põhjustel transaminaaside aktiivsuse püsiv tõus vereseerumis.
- Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).
- Samaaegne ravi tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt itrakonasool, ketokonasool, flukonasool, posakonasool, HIV proteaasi inhibiitorid (nt nelfinaviir), erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin ja nefasodoon) (vt lõik 4.5).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Müopaatia/rabdomüolüüs

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

Sarnaselt teistele HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritele on müopaatia/rabdomüolüüsi risk annusest sõltuv. Kliinilise uuringu andmebaasi järgi, mis hõlmab simvastatiiniga ravitud 41 413 patsienti, kellest 24 747 patsienti (ligikaudu 60%) osalesid uuringutes, kus keskmine järelkontrolli kestus oli vähemalt 4 aastat, oli müopaatia esinemissagedus ligikaudu 0,03% 20 mg, 0,08% 40 mg ja 0,61% 80 mg kasutamisel ööpäevas. Nendes uuringutes jälgiti patsiente hoolikalt ja mõned koostoimeid põhjustavad ravimid jäeti välja. Kliinilises uuringus, kus müokardiinfarkti anamneesiga patsiente raviti simvastatiiniga annuses 80 mg ööpäevas (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 ilmnesis esimesel raviaastal. Müopaatia esinemissagedus igal järgneval raviaastal oli ligikaudu 0,1% (vt lõik 4.8.).

#### *Kreatiinkinaasi sisalduse määramine*

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

#### *Enne ravi alustamist*

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

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

- eakatel (vanus > 65 aasta),
- naissoost patsientidel,

- neerukahjustuse korral,
- ravile allumatu hüpotüreooosi korral,
- pärilike lihahäirete esinemisel patsiendi isiklikus või perekonnaanamneesis,
- statiinidest või fibraatidest põhjustatud lihastoksilisuse esinemisel anamneesis,
- alkoholi kuritarvitamisel.

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

#### *Ravi ajal*

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

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

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

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

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

Müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkerisk on oluliselt suurenenud, kui simvastatiiniga samaaegselt manustatakse tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid (näiteks itrakonasool, ketokonasool, flukonasool, posakonasool, HIV proteaasi inhibiitorid (nt nelfinaviir), erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin või nefasodoon) aga ka manustamisel koos gemfibrosiili, tsüklosporiini ja danasooliga (vt lõik 4.2).

Müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkerisk on suurenenud ka siis, kui samal ajal kasutatakse teisi fibraate või kui amiodarooni või verapamiili kasutatakse samal ajal simvastatiini suurte annustega (vt lõigud 4.2 ja 4.5). Diltiaseemi või amlodipiini ja 80 mg simvastatiini koosmanustamisel on müopaatia tekkerisk suurenenud (vt lõigud 4.2 ja 4.5). Müopaatia, sh rabdomüolüüsi risk võib suurenedada fusidiinhappe samaaegsel manustamisel koos statiinidega (vt lõik 4.5).

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

Patsientidel, kes manustavad samaaegselt tsüklosporiini, danasooli või gemfibrosiili, ei tohi simvastatiini ööpäevane annus ületada 10 mg. Gemfibrosiili ja simvastatiini samaaegset manustamist tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui ravist tulenevad kasud ületavad selgelt võimalikud riskid. Teiste fibraatide (v.a fenofibraadi), niatsiini, tsüklosporiini või danasooli ja simvastatiini (10 mg ööpäevas) samaaegsel kasutamisel tuleb samuti kasu ja võimalikke riske hoolikalt võrrelda (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Fenofibraati tuleb koos simvastatiiniga määrata ettevaatlikult, sest mõlemad preparaadid võivad ka eraldi põhjustada müopaatia.

Tuleb vältida simvastatiini üle 20 mg ööpäevaste annuste ja amiodarooni või verapamiili kombineeritud kasutamist, v.a juhul, kui ravist saadav kasu ületab müopaatia tekkeriski (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Vältida tuleb simvastatiini kasutamist annustes üle 40 mg ööpäevas kombinatsioonis diltiaseemi või amlodipiiniga, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu ületab suure tõenäosusega müopaatia suurenenud tekkeriski (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

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

Arstid, kes plaanivad kombinatsioonravi simvastatiini ning niatsiiniga (nikotiinhappega) lipiide modifitseerivas annuses ( $\geq 1$  g ööpäevas) või toodetega, mis sisaldavad niatsiini, peavad 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 suurendamisel.

Ühe käimasoleva kliinilise tulemusuuringu vaheanalüüside põhjal tuvastas üks sõltumatu ohutusseire komisjon, et hiinlastest patsientidel, kes võtavad simvastatiini 40 mg ja nikotiinhapet/laropipranti 2000 mg / 40 mg, esineb oodatust rohkem müopaatia juhte. Esetimiibil ei olnud otsest seost saagenud müopaatiajuhtude tekkega. Seetõttu peab olema ettevaatlik hiinlastest patsientide ravimisel simvastatiini (eriti annuses 40 mg või rohkem) ja niatsiiniga (nikotiinhappega) lipiide modifitseerivas annuses ( $\geq 1$  g ööpäevas) või toodetega, mis sisaldavad niatsiini. Kuivõrd statiinidega seotud müopaatia tekkerisk on annusest sõltuv, siis 80 mg simvastatiini manustamine koos niatsiiniga (nikotiinhappega) lipiide modifitseerivas annuses ( $\geq 1$  g ööpäevas) või toodetega, mis sisaldavad niatsiini, ei ole hiinlastest patsientide puhul soovitatav. Ei ole teada, kas suurenenud risk müopaatia tekkeks on ka teistel Aasia patsientidel, kellele manustatakse simvastatiini koos niatsiiniga (nikotiinhappega) lipiide modifitseerivas annuses ( $\geq 1$  g ööpäevas) või toodetega, mis sisaldavad niatsiini.

Kui osutub vajalikuks kasutada fusidiinhappe ja simvastatiini kombinatsiooni, tuleb patsiente hoolikalt jälgida (vt lõik 4.5). Võib kaaluda simvastatiinravi ajutist peatamist.

#### *Transportvalkude funktsiooni vähenemine*

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

Patsientidel, kes kannavad SLCO1B1 geeni alleeli (c.521T>C), mis kodeerib vähem aktiivset OATP1B1 valku, on suurenenud simvastatiini süsteemne ekspositsioon ja müopaatia tekkerisk. Ilma geneetilise uurimiseta on simvastatiini suure annusega (80 mg) seotud müopaatia tekkerisk üldiselt ligikaudu 1%. SEARCH uuringu tulemuste põhjal on homosügootse C alleeli kandjatel (nimetatakse ka CC-ks), keda

ravitakse 80 mg-ga, müopaatia tekkerisk ühe aasta jooksul 15%, samas kui heterosügootse C alleeli kandjatel (CT) on tekkerisk 1,5%. Vastav tekkerisk patsientidel, kellel on kõige levinum genotüüp (TT), on 0,3% (vt lõik 5.2). Võimalusel tuleb kaaluda C alleeli olemasolu kindlaks tegemist osana kasu ja riski hindamisest enne patsientidele 80 mg simvastatiini väljakirjutamist ning vältida suuri annuseid nendel, kellel esineb CC genotüüp. Siiski ei välista selle geeni puudumine müopaatia tekkimise võimalust.

#### *Diabeet*

On andmeid selle kohta, et statiinid kui ravimite klass võivad mõnedel patsientidel suurendada vere glükoosisisaldust ning väga suure diabeedi tekkeriskiga patsientidel esile kutsuda ravi vajava hüperglükeemia. Samas kaalub selle riski üles statiinide kasutamisest saadav vaskulaarsete riskide vähendamine, mistõttu see ei tohiks olla ravi katkestamise põhjuseks. Vastava riskiga patsiente (vere glükoosisisaldus tühja kõhuga vahemikus 5,6...6,9 mmol/l, KMI > 30 kg/m<sup>2</sup> kohta, vere triglütseriidide suurenenud sisaldus, hüpertensioon) tuleb riiklike juhiste kohaselt kliiniliselt ja biokeemiliselt hoolikalt jälgida.

#### *Toimed maksale*

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

Maksafunktsiooni testid on soovitatav teha enne ravi algust ning seejärel siis, kui see on kliiniliselt näidustatud. Patsientidel, kellel suurendatakse annust 80 mg-ni, tuleb teha täiendav test enne selle annuse määramist, 3 kuud pärast annuse suurendamist 80 mg-ni ning seejärel perioodiliselt (nt kord poolaastas) esimesel raviaastal. Erilist tähelepanu tuleb pöörata patsientidele, kelle plasma transaminaaside aktiivsus tõuseb ravi käigus. Sellisel juhul tuleb testimist kohe 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.

Simvastatiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes tarbivad märkimisväärtes kogustes alkoholi.

Nagu teistegi vere lipiidide sisaldust vähendavate ravimite puhul, on ka simvastatiini kasutamisel esinenud transaminaaside aktiivsuse mõõdukat (< 3 korra üle normi ülemise piiri) suurenemist plasmas. Need muutused ilmnesid peagi pärast simvastatiinravi alustamist, olid sageli mööduvad, nendega ei kaasnenud kliinilisi sümptomeid ning ravi lõpetamine ei olnud vajalik.

#### *Interstitsiaalne kopsuhaigus*

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

#### *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 tüdrukutel, kellel oli menstruaatsioonide algusest möödunud vähemalt üks aasta. Simvastatiiniga ravitud patsientidel oli kõrvaltoimete profiil üldjuhul sarnane platseebot saanud patsientidel täheldatuga. **Nendel patsientidel ei ole uuritud 40 mg ületavate annuste kasutamist.** Selles limiteeritud kontrollitud uuringus ei leitud toimet kasvule ega seksuaalsele küpsemisele teismelistel poistel või tüdrukutel või menstruaaltsükli pikkusele tüdrukutel (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.1). Teismelisi tüdrukuid peab nõustama sobivate rasestumisvastaste meetodite kasutamise osas

ravi ajal simvastatiiniga (vt lõigud 4.3 ja 4.6). Alla 18-aastastel patsientidel ei ole uuritud ravimi efektiivsust ja ohutust üle 48 nädala kestnud ravi puhul ning pikaajalised toimed kehalisele, intellektuaalsele ja seksuaalsele küpsemisele on teadmata. Simvastatiini kasutamist ei ole uuritud alla 10-aastastel patsientidel ega puberteedieelses eas lastel või tüdrukutel enne menstruatsioonide algust.

#### Abiaine

Tabletid sisaldavad väga väikeses koguses E320 (butüülhüdrosüanisooli).

Butüülhüdrosüanisool omab ärritavat toimet silmadele, nahale ja limaskestadele.

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoosi talumatuse, laktaasi puudulikkuse ja glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

#### Farmakodünaamilised koostoimed

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

#### Farmakokineetilised koostoimed

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

#### *Müopaatia/rabdomüolüüsi riskiga seotud ravimid*

<b>Toimeaine</b>	<b>Ravimi määramise soovitused</b>
<i>Tugevatoimelised CYP3A4 inhibiitorid:</i> Itrakonasool Ketokonasool Posakonasool, flukonasool Erütromütsiin Klaritromütsiin Telitromütsiin HIV proteaasi inhibiitorid (nt nelfinaviir) Nefasodoon	<b>Simvastatiiniga koos vastunäidustatud</b>
Gemfibrosiil	Hoiduge, kuid vajadusel ärge ületage annust 10 mg simvastatiini ööpäevas
Tsüklosporiin Danasool Teised fibraadid (v.a fenofibraat)	Ärge ületage annust 10 mg simvastatiini ööpäevas
Amiodaroon Verapamiil	Ärge ületage annust 20 mg simvastatiini ööpäevas
Diltiaseem	Ärge ületage annust 40 mg simvastatiini

Amlodipiin	ööpäevas
Fusidiinhape	Patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Kaaluda võib simvastatiinravi ajutist katkestamist.
Greipfruudimahl	Simvastatiini kasutamisel hoiduge greipfruudimahlast

#### *Teiste ravimite toime simvastatiinile*

##### *CYP3A4 inhibiitoritega seotud koostoimed*

Simvastatiin on tsütokroom P450 3A4 substraat. Tsütokroom P450 3A4 tugevad inhibiitorid suurendavad müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkeriski, suurendades HMG-CoA reduktaasi inhibeerivat aktiivsust simvastatiinravi ajal. Selliste inhibiitorite hulka kuuluvad itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin, HIV proteaasi inhibiitorid (nt nelfinaviir) 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.

Seetõttu on samaaegne ravi itrakonasooli, ketokonasooli, posakonasooli, HIV proteaasi inhibiitorite (nt nelfinaviir), erütromütsiini, klaritromütsiini, telitromütsiini ja nefasodooniga vastunäidustatud. Kui ravi itrakonasooli, ketokonasooli, posakonasooli, erütromütsiini, klaritromütsiini või telitromütsiiniga on vältimatu, tuleb simvastatiinravi selleks ravikuuriks katkestada. Peale selle on vajalik ettevaatus, kui simvastatiini kombineeritakse teatud nõrgemate CYP3A4 inhibiitoritega, nagu flukonasool, tsüklosporiin, verapamiil või diltiaseem (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

##### *Tsüklosporiin*

Müopaatia/rabdomüolüüsi risk suureneb eelkõige siis, kui tsüklosporiini võetakse koos suures annuses simvastatiiniga (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Seetõttu ei tohi tsüklosporiinravi ajal ületada simvastatiini annust 10 mg ööpäevas. Kuigi koostoime mehhanism ei ole veel täielikult selge, on tõestatud, et tsüklosporiin suurendab HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite AUCi. Simvastatiinhappe AUCi suurenemine on eeldatavasti osaliselt tingitud CYP3A4 pärssimisest.

##### *Danasool*

Danasooli ja simvastatiini suuremate annuste koos manustamisel on müopaatia ja rabdomüolüüsi risk tõusnud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

##### *Gemfibrosiil*

Gemfibrosiil suurendab simvastatiinhappe AUCi 1,9 korda, tõenäoliselt pärssides konjugeerimist glükuroonhappega (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

##### *Amiodaroon*

Müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkerisk suureneb samaaegsel amiodarooni manustamisel koos simvastatiini suuremate annustega (vt lõik 4.4). Kliinilises uuringus esines müopaatia 6%-l patsientidest, kes said 80 mg simvastatiini koos amiodarooniga. Seetõttu ei tohi simvastatiini annus ületada 20 mg ööpäevas patsientidel, kes saavad samal ajal amiodarooni, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu ületab suure tõenäosusega müopaatia ja rabdomüolüüsi suurenenud tekkeriski.

##### *Kaltsiumikanali blokaatorid*

###### *Verapamiil*

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



saavad samal ajal ravi amiodarooni või verapamiiliga, välja arvatud juhul, kui kliiniline kasu tõenäoliselt ületab müopaatia ja rabdomüolüüsi suurenenud tekkeriski.

#### *Diltiaseem*

Risk müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkeks suureneb diltiaseemi samaaegsel manustamisel koos 80 mg simvastatiiniga (vt lõik 4.4). Müopaatia tekkerisk ei suurenenud patsientidel, kes manustasid diltiaseemi samal ajal 40 mg simvastatiiniga (vt lõik 4.4). Farmakokineetilises uuringus põhjustas samaaegne diltiaseemi manustamine 2,7-kordse simvastatiinhappe kontsentratsiooni suurenemise, eeldatavasti osaliselt läbi CYP3A4 inhibeerimise. Seetõttu ei tohi simvastatiini ööpäevane annus ületada 40 mg patsientidel, kes saavad samal ajal ravi diltiaseemiga, välja arvatud juhul, kui kliiniline kasu tõenäoliselt ületab müopaatia ja rabdomüolüüsi suurenenud tekkeriski.

#### *Amlodipiin*

Patsientidel, keda ravitakse samal ajal amlodipiini ja 80 mg simvastatiiniga, on suurem risk müopaatia tekkeks. Müopaatia tekkerisk ei suurenenud patsientidel, kes said amlodipiini samal ajal 40 mg simvastatiiniga. Farmakokineetilises uuringus viis amlodipiini samaaegne manustamine simvastatiinhappe ekspositsiooni 1,6-kordse suurenemiseni. Seetõttu ei tohi simvastatiini annus ületada 40 mg ööpäevas patsientidel, kes saavad samal ajal amlodipiini, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu ületab suure tõenäosusega müopaatia ja rabdomüolüüsi suurenenud tekkeriski..

#### *Niatsiin (nikotiinhape)*

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

#### *Fusidiinhape*

Müopaatia tekkerisk võib suurenedada fusidiinhappe samaaegsel manustamisel koos statiinidega, sealhulgas simvastatiiniga. Simvastatiini kasutamisel on kirjeldatud üksikuid rabdomüolüüsi juhtusid. Kaaluda võib simvastatiinravi ajutist katkestamist. Kui kombineeritud ravi osutub vajalikuks, tuleb fusidiinhapet ja simvastatiini saavaid patsiente hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

#### *Greipfruudimahla*

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

#### *Kolhitsiin*

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

#### *Rifampitsiin*

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

#### *Simvastatiini toime teiste ravimite farmakokineetikale*

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

#### *Suukaudsed antikoagulandid*

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

#### **4.6 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 looteas HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega kokkupuute tagajärjel tekkinud kaasasündinud väärarenditest. Ligikaudu 200 prospektiivse jälgimise läbinud rasedal, kes said esimesel rasedustrimestril simvastatiini või muud sarnast HMG-CoA inhibiitorit, oli aga kaasasündinud väärarendite sagedus võrreldav üldpopulatsiooniga. Mainitud raseduste arv on statistiliselt piisav, et välistada 2,5-kordne või suurem kaasasündinud väärarendite sagenemine tavaolukorraga võrreldes.

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

*Imetamine:* Seni puuduvad andmed simvastatiini ja selle metaboliitide eritumisest rinnapiima. Kuna paljud ravimid erituvad emapiima ja kuna simvastatiin võib avaldada tõsiseid kõrvaltoimeid imikule, siis simvastatiini kasutavad naised ei tohi last imetada.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Järgnevate kliiniliste uuringute käigus ja/või pärast müügiloo saamist kliinilise kasutamise käigus täheldatud kõrvaltoimete esinemissageduse kategoriseerimisel on aluseks andmed, mis pärinevad ulatuslikest, pikaajalistest, platseebo-kontrollitud kliinilistest uuringutest, kaasaarvatud HPS ja 4S, milles osales vastavalt 20 536 ja 4444 patsienti (vt lõik 5.1). HPS uuringus registreeriti vaid rasked kõrvaltoimed

ja lisaks ka müalgia ning plasma transaminaaside ja kreatiinkinaasi aktiivsuse tõus. 4S uuringus registreeriti kõik allpool loetletud kõrvaltoimed. Harvaesinevad kõrvaltoimetena määratleti kõrvaltoimed, mille esinemissagedus simvastatiini rühmas oli nendes uuringutes madalam kui platseeborühmas või sellega võrreldav ning mille esinemisest on teatatud ka spontaansete kõrvaltoime teatistena.

Keskmiselt 5 aastat kestnud HPS uuringus (vt lõik 5.1), mis hõlmas 20 536 patsienti, kes said simvastatiini annuses 40 mg ööpäevas (n=10 269) või kellele manustati platseebot (n=10 267), olid ohutusprofiilid võrreldavad patsientidel, kes said raviks simvastatiini annuses 40 mg ööpäevas ja platseeboga ravitud patsientidel. Kõrvaltoimete tõttu katkestati ravi mõlemas grupis sarnaselt (4,8% 40 mg simvastatiini ning 5,1% platseebot saanud patsientidest). 40 mg simvastatiiniga ravitud patsientidel oli müopaatia esinemissagedus alla 0,1%. Transaminaaside aktiivsuse suurenemist (korduvatel analüüsidel > 3 korda üle normi ülemise piiri) esines 0,21%-l (n=21) 40 mg simvastatiini saanud patsientidel ning 0,09%-l (n=9) platseebot saanud patsientidel.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on järjestatud järgnevalt:

väga sage (> 1/10),  
sage ( $\geq 1/100$ , < 1/10),  
aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$ , < 1/100),  
harv ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1000),  
väga harv (< 1/10 000), sh üksikjuhud,  
teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

#### Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv: aneemia

#### Psühhiaatrilised häired

Väga harv: unetus  
Teadmata: depressioon

#### Närvisüsteemi häired

Harv: peavalu, paresteesiad, pearinglus, perifeerne neuropaatia  
Väga harv: mäluhäired

#### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Teadmata: interstitsiaalne kopsuhaigus (vt lõik 4.4)

#### Seedetrakti häired

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

#### Maksa ja sapiteede häired

Harv: hepatiit/ikterus  
Väga harv: maksapuudulikkus

#### 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

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

Teadmata: tendinopaatia, mis mõnikord tüsistus kõõluserebendiga

#### Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Teadmata: erektsioonihäired

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv: asteenia

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

#### Uuringud

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

Mõnede statiinide kasutamisel on kirjeldatud järgmisi täiendavaid kõrvaltoimeid:

- unehäired, sh hirmuunenäod;
- mälukaotus;
- seksuaalfunktsiooni häired;
- diabeet: esinemissagedus sõltub diabeedi riskifaktorite (vere glükoosisisaldus tühja kõhuga  $\geq 5,6$  mmol/l, KMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> kohta, vere triglütseriidide suurenenud sisaldus, hüpertensioon anamneesis) esinemisest või puudumisest.

#### 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 menstruaaltsükli algust) vanuses 10...17 aastat (n = 175), olid simvastatiini saanute rühmas ohutus- ja taluvusnäitajad üldiselt sarnased platseebot saanud rühmas täheldatuga. Pikaajalised toimed kehalisele, intellektuaalsele ja seksuaalsele küpsemisele on teadmata. Praegu puuduvad piisavad andmed üle ühe aasta kestnud ravi kohta. (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

## 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Simvastatiin on sünteetiline vere lipiidide sisaldust alandav aine, mida toodetakse *Aspergillus terreuse* fermentatsiooniproduktist.

Olles inaktiivne laktoon, hüdrolüüsib simvastatiin pärast suukaudset manustamist vastavaks beetahüdroksühapeks.

See simvastatiini peamine metaboliit inhibeerib 3-hüdroksü-3-metüülglutarüülkoensüüm A (HMG-CoA) reduktaasi, mis katalüüsib kolesterooli biosünteesi varajast astet, vähendades seega kogu reaktsiooni kiirust. Kliinilistes uuringutes vähendasid simvastatiini 10...80 mg ööpäevased annused plasma üldkolesterooli, LDL- ja VLDL-kolesterooli taset. Lisaks tõstis simvastatiin veidi HDL-kolesterooli taset, mis vähendas LDL/HDL suhet ja üldkolesterool/HDL suhet. Uuringutes hüpertriglütserideemiaga patsientidel (TG kontsentratsioon üle 2,25 mmol/l) vähendas simvastatiin triglütseriidide kontsentratsiooni plasmas kuni 30% võrra. Simvastatiinraviga kaasneb ka Apo-B oluline vähenemine.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes, mis viidi läbi 12 patsiendiga vanuses 15...39 aastat, kellel esines homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia, omas simvastatiin, manustatuna 40 mg ööpäevas või 20 mg + 20 mg + 40 mg ööpäevas, efektiivsust LDL-kolesterooli taseme vähendamisel.

Simvastatiini aktiivne vorm inhibeerib spetsiifiliselt HMG-CoA reduktaasi, mis katalüüsib HMG-CoA muundumist mevalonaadiks. Kuna HMG-CoA muundumine mevalonaadiks on kolesterooli biosünteesilise tee varajane etapp, siis simvastatiinravi ei põhjusta loodetavasti potentsiaalselt toksiliste steroidide kumulatsiooni. Pealegi HMG-CoA muundub kergesti tagasi atsetüül-CoA-ks, mis on paljude biosünteesiliste reaktsioonide tavaliseks prekursoriks.

Simvastatiini on uuritud primaarse hüperkolesteroleemia ravis, kui ainuüksi dieediga ei ole saadud rahuldavaid ravitulemusi. Simvastatiin osutus väga efektiivseks üld- ja LDL kolesterooli taseme vähendajaks nii heterosügootse perekondliku kui mitteperekondliku hüperkolesteroleemia puhul ja ka segatüüpi hüperlipideemia korral, kus oli eriti tõusnud kolesterooli tase. Kahe nädala pärast võis selgelt täheldada toimet ning maksimaalne terapeutiline vastus saabus 4...6 nädalaga. Ravi jätkumisel säilis ka vastus. Selgus, et simvastatiinravi lõpetamisel taastub üldkolesterooli ravieelne tase.

Ehkki kolesterool on kõigi steroidhormoonide prekursor, ei ole simvastatiinil tõestatud mingit kliinilist toimet steroidogeneesile. Simvastatiinil ei ole tõestatud sapi litogeensust suurendavat toimet, mistõttu tema toimel ei ole karta ka sapikivitõve tekkesageduse tõusu.

Skandinaavia Simvastatiini Elulemuse Uuringutes (4S) hinnati simvastatiini toimet üldsuresumusele 4444 patsiendil vanuses 35...70 aastat, kes põdesid südame isheemiatõbe (anamneesis võis olla müokardiinfarkt või mitte) ning kelle üldkolesterooli tase seerumis ravi algul oli 5,5...8,0 mmol/l ja seerumi triglütseriidide tase pärast 2-kuulist dieeti 2,5 mmol/l. Kasutati annuseid 20...40 mg/ööpäevas. Ravi keskmine kestus oli 5,4 aastat. Selles randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud (n=2223), multitsentrilises uuringus kaasnesid simvastatiinraviga (n=2221) üldkolesterooli, LDL kolesterooli ja triglütseriidide taseme langus – keskmiselt vastavalt 25%, 35% ja 10% – ning HDL kolesterooli tõus keskmiselt 8%. Simvastatiin vähendas üldsuresumuse riski 30%,  $p = 0,00003$  (182 surma simvastatiini rühmas ja 256 surma platseeborühmas) ja koronaarse suremuse riski 42% võrra,  $p=0,00001$  (111 vs 189). Simvastatiin vähendas ka tähtsamate koronaarsete haigusjuhtude (koronaarsurm, haiglas diagnoositud ning asümptomaatiline surmaga mittelõppenud müokardiinfarkt) ohtu 34%,  $p<0,00001$  (431 patsienti vs 622 patsienti vähemalt ühe haigusjuhtumiga), võrra ning haiglas diagnoositud surmaga mittelõppenud müokardiinfarktide ohtu 37% võrra.

Lisaks vähendas simvastatiin koronaarsete revaskularisatsiooniprotseduuride teostamise vajaduse riski (aortokoronaarse šundi või perkutaanne transluminaalne koronaarne angioplastika) 37% võrra,  $p<0,00001$  (252 patsienti vs 383 patsienti). Mittekardiovaskulaarse suremuse osas ei täheldatud gruppide vahel mingit statistiliselt märkimisväärset erinevust. Simvastatiin vähendas koronaarhaigestumuse riski ühesugusel määral, arvestades nii üld- kui LDL kolesterooli tasemetega lähteväärtusi.

Kuna naiste seas esines kõigest 53 surmajuhtu, siis simvastatiini mõju naiste suremusele ei saa adekvaatselt hinnata. Kuid ometi vähendas simvastatiin koronaarsete haigusjuhtude ohtu naistel 34% võrra, ( $p = 0,01260$  naist vs 91 naist vähemalt ühe haigusjuhuga).

Surmaga mittelõppenud tserebrovaskulaarsete haigusjuhtude (ajuinsult, transitoorne ajuisheemia) retrospektiivne analüüs (75 simvastatiini ja 102 platseebot saanud patsienti) näitas, et nende haiguste oht vähenes 28% võrra,  $p = 0,033$ . Simvastatiini ohutus ja taluvus olid võrreldavad platseebo vastavate näitajatega.

Ühes platseeboga kontrollitud multitsentrilises uuringus, mis hõlmas 404 patsienti, keda hinnati kvantitatiivse koronaarangiograafia abil, tõestati, et simvastatiin aeglustab pärgarterite ateroskleroosi progresseerumist ja vähendab uute kahjustuste ja uute täielike oklusioonide arenemist.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes simvastatiinravi saavate üle 65-aastaste patsientidega oli efektiivsus üld- ja LDL-kolesterooli taseme langetamise osas samas suurusjärgus nagu keskmiselt üldpopulatsioonil. Kõrvaltoimete kliinilised ja laboratoorsed leiud ei olnud sagedasemad.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Simvastatiin on farmakoloogiliselt inaktiivne laktoon, mis suures ulatuses hüdrolyüsib inimkehas vastavaks beeta-hüdroksühappek. See beeta-hüdroksühape – L-654,969 – on HMG-CoA reduktaasi tugev inhibiitor. Pärast simvastatiini annuse manustamist on plasmas tuvastatavad nii aktiivsed kui latentssed inhibiitorid.

*Imendumine:* Simvastatiin imendub seedetraktist kergesti ning oluline osa imendunud annusest allub esmasele maksapassaaži efektile enne üldvereringesse jõudmist. Seetõttu on toimeaine biosaadavus madal (5%). Aktiivse inhibiitori maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub ligikaudu 1...2 tundi pärast manustamist.

*Jaotumine:* Inimese veres seotakse simvastatiin ja L-654,969 peaaegu täielikult (>95%) plasmavalkudega.

*Eritumine:* Simvastatiini peamiseks metaboliitideks inimese vereplasmas on L-654,969 ja neli vähemaktiivset metaboliiti. Süsteemsete tsirkuleerivate HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite poolväärtusajad on ligikaudu 2 tundi. Simvastatiin ja tema metaboliidid erituvad peamiselt sapi kaudu. Ühes jaotumisuuringus anti uuritavatele 100 mg (20  $\mu$ Ci) <sup>14</sup>C-märgistusega simvastatiini viie 20 mg kapslina, mille järel võeti vere-, uriini- ja väljaheiteproovid. 96 tunni jooksul eritus 13% radioaktiivsusest uriiniga ja 60% väljaheitega. Väljaheites avastatud radioaktiivsuse moodustasid sapi eritunud metaboliidid ja nii esialgne kui ka imendumata ravim.

Alla 0,5% annusest eritus 96 tunni jooksul uriiniga HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritena. Plasmas moodustasid aktiivsed ja täielikud inhibiitorid kogu radioaktiivsuse järgi vastavalt 14% ja 28% kontsentratsioonikõvera-alusest pindalast (AUC), mis näitab, et enamus ühendeid plasmas olid inaktiivsed või nõrgalt aktiivsed.

Simvastatiin transporditakse aktiivselt hepatotsüütidesse transporteri OATP1B1 abil.

### *Patsientide erigrupid*

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

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Simvastatiini ja selle analoogide suurte annuste manustamine mitmetele loomaliikidele on põhjustanud mitmesuguseid muutusi erinevates kudedes. Need muutused ei olnud ootamatud, kui arvestada kasutatud annuste suurust, nende ravimite mevalonaadi sünteesi pärssivat toimet ja sihtensüümi olulist rolli tsellulaarse homöostaasi säilitamises. Mitmest sellisest muutusest saadud ulatuslikud andmed on näidanud, et need muutused kujutavad endast nende ravimite liialdatud biokeemilist toimet annuse ja vastuse kõvera kõrgemas otsas. Seega on ilmnenud, et morfoloogilised muutused maksas rottidel, lameepiteelhüperplaasia eelmaos rottidel ja hiirtel ja hepatotoksilisus küülikutel on kõik otseselt seotud HMG-CoA reduktaasi inhibeerimisega.

Uuringutes koertega on simvastatiini suurte annuste korral tuvastatud katarakte, kuid need on olnud väga madala esinemissagedusega. Samal ajal kui seerumi lipiidide taseme langemise ulatuse ja kataraktide tekke vahel ei ole selget vastavust, on simvastatiini ja temasarnaste HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega täheldatud järjekindlat seost ravimi kõrgete seerumitasemetega ja katarakti arenemise vahel.

Minimaalselt kataraktogeenseid simvastatiini annuseid 50 mg/kg/ööpäevas saanud koertel olid seerumitasemed (väljendatud kui totaalne HMG-CoA inhibiitor) kuus korda kõrgemad kui inimesel, kes saaksid maksimaalseid terapeutilisi annuseid 1,6 mg/kg (inimese kehakaaluks on arvestatud 50 kg).

Simvastatiini saavatel koertel on täheldatud seerumi transaminaaside aktiivsuse tõusu. See võib esineda kas kroonilise vähese tõusuna või ligikaudu 10...40%-l seda ravimit saaval koeral ajutise hüppelise ensüümitõusuna. Ühelgi koeral, kellel sellised transaminaaside tõusud esinesid, ei täheldatud mingeid haigussümptomeid, ja transaminaaside tõusudest ei progresseerunud ükski sellisele tasemele, mis on seotud ilmse maksanekroosiga, vaatamata pidevale ravimi manustamisele. Ühelgi simvastatiini saanud koeral ei tuvastatud maksa histopatoloogilisi muutusi.

Kahes koertega läbiviidud simvastatiini ohutusuurings esines testiste degeneratsiooni. Eriuurings, mis olid kavandatud nende muutuste olemuse täiendavaks määratlemiseks, olid edukad, kuna see toime on raskesti reprodutseeritav ning puudub seos annuse, seerumi kolesteroolitaseme ja ravi kestusega. Simvastatiini manustati koertele kuni 2 aasta vältel annuses 50 mg/kg/ööpäevas, ilma et oleks täheldatud toimeid testistele.

Uuringus rottidega täheldati annuste 90 mg/kg/ööpäev korral skeletilihaste nekroosi, kuid see oli rottidele surmav annus.

*Geneetiline toksikoloogia ja kantserogenees.* Nii simvastatiini kui vastava vaba happe vormina L-654 969 on sooritatud ulatuslik seeria *in vitro* ja *in vivo* geneetilise toksilisuse teste. Nende hulka kuulusid mikroobide mutageneesi, imetajaraku mutageneesi, DNA ühe keermee katkemise analüüsid ja kromosomaalaberratsiooni testid. Nende uuringute tulemused ei kinnitanud koostoimet simvastatiini või L-654 969 ja geneetilise materjali vahel kõrgeima lahustuva mittetsütotoksilise kontsentratsiooni testides *in vitro* ega maksimaalselt talutavate annuste testides *in vivo*.

Rottide ja hiirtega läbiviidud simvastatiini esialgsetes kantserogeensuuringutes kasutati annuseid 1...25 mg/kg/ööpäevas. Hiirtel ei avastatud üheski koes raviga seotud tuumoritüüpide esinemist. Emastel rottidel, kellele manustati 25 mg/kg simvastatiini ööpäevas (15,5-kordne inimese maksimaalne soovituslik annus), täheldati statistiliselt olulist ( $p \leq 0,05$ ) follikulaarsete kilpnäärmeadenoomide esinemissageduse tõusu. Selle healoomulise tuumoritüübi esinemine piirdus emaste rottidega ning sarnaseid muutusi ei täheldatud isastel, kuid madalamatel annustel (kuni 5 mg/kg/ööpäevas) ei esinenud neid ka emasrottidel. Need tuumorid kujutavad endast sekundaarset toimet, mis näitab, et simvastatiin soodustab emastel rottidel kilpnäärme hormooni kliirensit. Mingite muude tuumoritüüpide esinemissageduse statistiliselt olulist tõusu ei täheldatud simvastatiini saanud rottidel üheski koes.

Nende mõlema uuringu tulemused näitavad, et eelmao lameepiteelhüperplaasia esines erineva suurusega annuste korral. Need muutused piirduvad aga sellise anatoomilise struktuuriga, mis inimesel puudub. Pealegi muudes kohtades (nt roti, hiire ja koera söögitorus ja anorektaalühenduses) paiknevad samasugused rakud olid kahjustamata.

73-nädalastest kantserogeensusuuringutest hiirtel, kes said simvastatiini annuseid kuni 400 mg/kg/ööpäevas (250-kordne inimese maksimaalne soovituslik annus 50 kg-se kehakaalu korral), nähtus hepatotsellulaarsete adenoomide ja kartsinoomide, kopsuadenoomide ning Harderi näärme adenoomide esinemissageduse tõus. Nii selles uuringus kui ka ülaltoodud 92-nädalase kestusega esialgses kantserogeensusuuringutes hiirtel oli nende toimete saabumiseks vajalik annuselävi 25 mg/kg/ööpäevas (15,5-kordne maksimaalne soovitatav terapeutiline annus). Ühes täiendavas, 106 nädalat kestnud kantserogeensusuuringus manustati rottidele 31...62,5-kordseid inimese maksimaalseid soovituslikke annuseid, millega saavutati tsirkuleeriva aine kogus/kontsentratsioon (vastavalt kõigi inhibiitorite plasma AUC-le 24 tunni jooksul), mis oli üle 3,5 korda suurem kui meessoost vabatahtlikel pärast simvastatiini maksimaalse ööpäevase annuse 80 mg manustamist. Nende annuste ja kontsentratsioonide korral esines raviga seotud lüüsi hägumiste (103 nädala pärast) ja hepatotsellulaarsete kasvajate esinemissageduse tõus. Vastavalt esialgse kantserogeensusuuringu andmetele ei avalda seda toimet annus 25 mg/kg/ööpäev (15,5-kordne inimese maksimaalne soovituslik annus). Samuti täheldati kilpnäärme hüperplastiliste muutuste esinemissageduse tõusu, mis on aga vastavalt varasemale leiule liigispetsiifiline vastus ega oma tähendust inimesel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*Tableti sisu 10 mg*

Preželatiniseerituditärklis  
Laktoosmonohüdraat  
Mikrokristalne tselluloos  
Butüülhüdrosüanisoos (E320)  
Askorbiinhape  
Sidrunhappe monohüdraat  
Magneesiumstearaat

*Tableti sisu 20 mg ja 40 mg*

Preželatiniseerituditärklis  
Laktoosmonohüdraat  
Mikrokristalne tselluloos  
Butüülhüdrosüanisoos (E320)  
Sidrunhappe monohüdraat  
Magneesiumstearaat

*Tableti kate 10 ja 20 mg*

Hüpromelloos  
Talk  
Titaandioksiid  
Punane raudoksiid  
Kollane raudoksiid (E172)

*Tableti kate 40 mg*

Hüpromelloos



Talk  
Titaandioksiid (E171)  
Raudoksiid punane E172

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

AL/PVC blister  
3 aastat

Polüetüleenist tabletipurk sulguriga 10 mg  
2 aastat

Polüetüleenist tabletipurk sulguriga 20 mg ja 40mg  
3 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

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

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Simvacor, 10 mg:

Blister (Al/PVC)  
Pakendi suurused: 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Polüetüleenist tabletipurk sulguriga.  
Pakendi suurused: 30 õhukese polümeerikattega tabletti

Simvacor 20 mg:

Blister (Al/PVC)  
Pakendi suurused: 30 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti

Polüetüleenist tabletipurk sulguriga.  
Pakendi suurused: 30 õhukese polümeerikattega tabletti

Simvacor 40 mg:

Blister (Al/PVC)  
Pakendi suurused: 10, 28, 30, 40, 50, 50 x 1 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Polüetüleenist tabletipurk sulguriga.  
Pakendi suurused: 10, 28, 30, 40, 50, 100 ja 250 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõiki pakendi suurusi või tüüpe ei pruugi müügil olla.

#### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

#### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

HEXAL AG  
Industriestrasse 25  
83607 Holzkirchen  
Saksamaa

#### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

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

#### **9. ESMASE MÜÜGILOA/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

10 mg tablett: 6. detsember 2002/4. märts 2013  
20 mg tablett: 6. detsember 2002/4. märts 2013  
40 mg tablett: 5. detsember 2003/25. november 2013

#### **10. TEKSTI (OSALISE) ÜLEVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015