SIMVATROL (F.C.T)

Fenofibrate/Simvastatin 145/20, 145/40

COMPOSITION: Each film-coated tablet contains : 145 mg of Fenofibrate and 20 mg of Simvastatin or 145 mg of Fenofibrate and 40 mg of Simvastatin.

EXCIPIENTS: Butylhydroxyanisole, Lactose monohydrate, Sodium laurilsulfate, Starch pregelatinised (maize), Docusate sodium, Sucrose, Citric acid monohydrate, Hypromellose, Crospovidone, Magnesium stearate, Silicified microcrystalline cellulose (comprised of cellulose, microcrystalline and silica colloidal anhydrous), Ascorbic acid.

Film-coating: Poly (vinyl alcohol), partially hydrolysed, Titanium dioxide, Talc, Lecithin (derived from soya bean), Xanthan gum, Iron oxide red.

MECHANISM OF ACTION:

Fenofibrate: Fenofibrate is a fibric acid derivative whose lipid modifying effects reported in humans are mediated via activation of Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alpha (PPARα).

Through activation of PPARα, Fenofibrate activates lipoprotein lipase production and reduces production of apoprotein CIII. Activation of PPARα also induces an increase in the synthesis of apoproteins AI and AII.

Simvastatin: Simvastatin, which is an inactive lactone, is hydrolyzed in the liver to the corresponding active beta-hydroxyacid form which has a potent activity in inhibiting HMG-CoA reductase (3 hydroxy - 3 methylglutaryl CoA reductase).

SIMVATROL: SIMVATROL contains Fenofibrate and Simvastatin, which have different modes of action as described above.

PHARMACOKINETICS:

Absorption: Maximum plasma concentrations (Cmax) of Fenofibrate occur within 2 to 4 hours after oral administration. Plasma concentrations are stable duringcontinuous treatment in any given individual. Fenofibrate is water-insoluble and must be taken with food to facilitate absorption. Fenofibrate in SIMVATROL may be taken without regard to meals.

Simvastatin is well absorbed and undergoes extensive hepatic first-pass extraction. The availability of the beta-hydroxy acid to the systemic circulation following an oral dose of Simvastatin was found to be less than 5% of the dose. Maximum plasma concentration of active inhibitors is reached approximately 1-2 hours after administration of Simvastatin. Concomitant food intake does not affect the absorption.

Distribution: Fenofibric acid is strongly bound to plasma albumin (more than 99 %). The protein binding of Simvastatin and its active metabolite is > 95 %.

Biotransformation and Elimination: After oral administration, Fenofibrate is rapidly hydrolyzed by esterases to the active metabolite fenofibric acid. No unchanged Fenofibrate can be detected in the plasma. Fenofibrate is not a substrate for CYP 3A4. The drug is excreted mainly in the urine. Practically all the drug is eliminated within 6 days. Fenofibrate is mainly excreted in the form of fenofibric acid and its glucuronide conjugate.

Mean plasma half-life: the plasma elimination half-life of fenofibric acid is approximately 20 hours. Simvastatin is a substrate of CYP 3A4. Simvastatin is taken up actively into the hepatocytes by the transporter OATP1B1. The major metabolites of Simvastatin present in human plasma are the beta-hydroxyacid and four additional active metabolites.

INDICATIONS: SIMVATROL is indicated as adjunctive therapy to diet and exercise in high cardiovascular risk adult patients with mixed dyslipidaemia to reduce triglycerides and increase HDL-C levels when LDL-C levels are adequately controlled with the corresponding dose of Simvastatin monotherapy.

CONTRAINDICATIONS:

- Hypersensitivity to the active substances, peanut, soya or to any of the excipients.
- Known photoallergy or phototoxic reaction during treatment with fibrates or ketoprofen.
- Active liver disease or unexplained persistent elevations of serum transaminases.
- Known gallbladder disease.
- Chronic or acute pancreatitis with the exception of acute pancreatitis due to severe hypertriglyceridaemia.
- Moderate to severe renal insufficiency (estimated glomerular filtration rate < 60 mL / min / 1.73 m2).
- Concomitant administration of fibrates, statins, danazol, ciclosporin or potent cytochrome P450 (CYP) 3A4 inhibitors.
- Paediatric population (age below 18 years).
- Pregnancy and breast-feeding.
- Personal history of myopathy and/or rhabdomyolysis with statins and/or fibrates or confirmed creatine phosphokinase elevation above 5 times the upper limit of normal (ULN) under previous statin treatment
- Concomitant administration of amiodarone, verapamil, amlodipine or diltiazem.

WARNINGS AND PRECAUTIONS:

Muscle: Skeletal muscle toxicity, including rare cases of rhabdomyolysis with or without renal failure, has been reported with administration of lipid-lowering substances like fibrates and statins. The risk of myopathy with statins and fibrates is known to be related to the dose of each component and to the nature of the fibrate.

Reduced function of transport proteins: Reduced function of hepatic OATP transport proteins can increase the systemic exposure of Simvastatin and increase the risk of myopathy and rhabdomyolysis. Reduced function can occur as the result of inhibition by interacting medicines (eg ciclosporin) or in patients who are carriers of the SLCO1B1 c.521T > C genotype.

Immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM): There have been very rare reports of an immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) during or after treatment with some statins. IMNM is clinically characterized by persistent proximal muscle weakness and elevated serum creatine kinase, which persist despite discontinuation of statin treatment.

Measures to reduce the risk of myopathy caused by medicinal product interactions: The risk of muscle toxicity may be increased if SIMVATROL is administered with another fibrate, statin, niacin, fusidic acid or other specific concomitant substances. Physicians contemplating combined therapy with SIMVATROL and lipid-modifying doses (≥ 1 g/day) of niacin (nicotinic acid) or medicinal products containing niacin should carefully weigh the potential benefits and risks and should carefully monitor patients for any signs and symptoms of muscle pain, tenderness, or weakness, particularly during the initial months of therapy and when the dose of either medicinal product is increased.

The risk of myopathy and rhabdomyolysis is significantly increased by concomitant use of Simvastatin with potent inhibitors of (CYP) 3A4.

SIMVATROL must not be co-administered with fusidic acid. There have been reports of rhabdomyolysis (including some fatalities) in patients receiving a statin in combination with fusidic acid. In patients where the use of systemic fusidic acid is considered essential, statin treatment should be discontinued throughout the duration of fusidic acid treatment. The patient should be advised to seek medical advice immediately if they experience any symptoms of muscle weakness, pain or tenderness.

Statin therapy may be re-introduced seven days after the last dose of fusidic acid. In exceptional circumstances, where prolonged systemic fusidic acid is needed e.g. for the treatment of severe infections, the need for co-administration of SIMVATROL and fusidic acid should only be considered on a case by case basis and under close medical supervision.

Creatine kinase measurement: Creatine Kinase should not be measured following strenuous exercise or in the presence of any plausible alternative cause of Creatine Kinase increase as this makes value interpretation difficult. If Creatine Kinase levels are significantly elevated at baseline (> 5 x ULN), levels should be re-measured within 5 to 7 days later to confirm the results.

Before the treatment: All patients starting therapy, or whose dose of Simvastatin is being increased, should be advised of the risk of myopathy and told to report promptly any unexplained muscle pain, tenderness or weakness.

Caution should be exercised in patients with pre-disposing factors for rhabdomyolysis. a Creatine Kinase level should be measured before starting a treatment in the following situations: Elderly ≥ 65 years, Female gender, Renal impairment, Uncontrolled hypothyroidism, Hypoalbuminaemia, Personal or familial history of hereditary muscular disorders, Previous history of muscular toxicity with a statin or a fibrate, Alcohol abuse.

In such situations, the risk of treatment should be considered in relation to possible benefit, and clinical monitoring is recommended.

If a patient has previously experienced a muscle disorder on a fibrate or a statin, treatment with a different member of the class should only be initiated with caution. If Creatine Kinase levels are significantly elevated at baseline (> 5 x ULN), treatment should not be started.

If myopathy is suspected for any other reason, treatment should be discontinued.

Therapy with SIMVATROL should be temporarily stopped a few days prior to elective major surgery and when any major medical or surgical condition supervenes.

Hepatic disorders: Increases in transaminase levels have been reported in some patients treated with Simvastatin or Fenofibrate. In the majority of cases these elevations were transient, minor and asymptomatic without the need for treatment discontinuation.

Transaminase levels have to be monitored before treatment begins, every 3 months during the first 12 months of treatment and thereafter periodically. Attention should be paid to patients who develop increase in transaminase levels and therapy should be discontinued if aspartate aminotransferase (AST) or also known as serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) and alanine aminotransferase (ALT) or also known as serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) levels increase to more than 3 times the upper limit of the normal range.

When symptoms indicative of hepatitis occur (e.g. jaundice, pruritus) and diagnosis is confirmed by laboratory testing, SIMVATROL therapy should be discontinued.

SIMVATROL should be used with caution in patients who consume substantial quantities of alcohol.

Pancreatitis: Pancreatitis has been reported in patients taking Fenofibrate. This occurrence may represent a failure of efficacy in patients with severe hypertriglyceridaemia, an induced pancreatic enzymes increase or a secondary phenomenon mediated through biliary tract stone or sludge formation with obstruction of the common bile duct.

Renal function: SIMVATROL is contraindicated in moderate to severe renal impairment.

SIMVATROL should be used with caution in patients with mild renal insufficiency whose estimated glomerular filtration rate is 60 to 89 mL/min/1.73 m2.

Reversible elevations in serum creatinine have been reported in patients receiving Fenofibrate monotherapy or co-administered with statins. Elevations in serum creatinine were generally stable over time with no evidence for continued increases in serum creatinine with long term therapy and tended to return to baseline following discontinuation of treatment.

Treatment should be interrupted when creatinine level is 50% above the upper limit of normal. It is recommended that creatinine is measured during the first 3 months after initiation of treatment and periodically thereafter.

Interstitial lung disease: Cases of interstitial lung disease have been reported with some statins and with Fenofibrate, especially with long term therapy. Presenting features can include dyspnoea, non-productive cough and deterioration in general health (fatigue, weight loss and fever). If it is suspected a patient has developed interstitial lung disease, SIMVATROL therapy should be discontinued.

Diabetes mellitus: Some evidence suggests that statins as a class raise blood glucose and in some patients, at high risk of future diabetes, may produce a level of hyperglycaemia where formal diabetes care is appropriate. This risk, however, is outweighed by the reduction in vascular risk with statins and therefore should not be a reason for stopping statin treatment. Patients at risk (fasting glucose 5.6 to 6.9 mmol/L, BMI>30 kg/m2, raised triglycerides, hypertension) should be monitored both clinically and biochemically according to national guidelines.

Veno-thromboembolic events: The increased risk of venous thrombotic events may be related to the increased homocysteine level, a risk factor for thrombosis and other unidentified factors. The clinical significance of this is not clear. Therefore, caution should be exercised in patients with history of pulmonary embolism.

Excipients: As this medicinal product contains lactose, patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

As this medicinal product contains sucrose, patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, glucose-galactose malabsorption or sucrase-isomaltase insufficiency should not take this medicine.

PREGNANCY: As Simvastatin is contraindicated during pregnancy, SIMVATROL is contraindicated during pregnancy.

NURSING MOTHERS: It is unknown whether Fenofibrate, Simvastatin and/or their metabolites are excreted in human milk. Therefore, SIMVATROL is contraindicated during breast-feeding

EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES: Fenofibrate has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

Dizziness has been reported rarely in post-marketing experience with Simvastatin. This adverse reaction should be taken into account when driving vehicles or using machines under SIMVATROL therapy.

UNDESIRABLE EFFECTS:

Infections and infestations: Upper respiratory tract infection, Gastroenteritis

Blood and lymphatic disorders: Platelet count increased

Hepatobiliary disorders: Alanine- aminotransferase increased

Skin and subcutaneous tissue disorders: Dermatitis and eczema

Investigations: Blood creatinine increased

DRUG INTERACTIONS: No interaction studies have been performed with SIMVATROL.

Interactions relevant to monotherapies:

Inhibitors of CYP 3A4: Simvastatin is a substrate of cytochrome P450 3A4.

Potent inhibitors of cytochrome P450 3A4 increase the risk of myopathy and rhabdomyolysis. Such inhibitors include itraconazole, ketoconazole, posaconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, HIV protease inhibitors (e.g. nelfinavir), and nefazodone.

Combination with itraconazole, ketoconazole, posaconazole, HIV protease inhibitors (e.g. nelfinavir), erythromycin, clarithromycin, telithromycin and nefazodone is contraindicated (see section 4.3). If treatment with itraconazole, ketoconazole, posaconazole, erythromycin, clarithromycin or telithromycin is unavoidable, therapy with SIMVATROL must be suspended during the course of treatment. Caution should be exercised when combining SIMVATROL with certain other less potent

CYP 3A4 inhibitors: fluconazole, verapamil, or diltiazem.

Danazol: the co-administration of SIMVATROL with danazol is contraindicated.

Ciclosporin: The risk of myopathy/rhabdomyolysis is increased by concomitant administration of ciclosporin with Simvastatin. Because the dose of Simvastatin should not exceed 10 mg daily in patients taking ciclosporin, the co-administration of SIMVATROL with ciclosporin is contraindicated.

Amiodarone, amlodipine, diltiazem and verapamil: The risk of myopathy and rhabdomyolysis is increased by concomitant use of amiodarone, amlodipine, diltiazem or verapamil with Simvastatin 40 mg per day.

the dose of SIMVATROL should not exceed 145 mg/20 mg daily in patients taking amiodarone, amlodipine, diltiazem or verapamil.

Other statins and fibrates: The risk of myopathy and rhabdomyolysis is significantly increased by concomitant use of gemfibrozil with Simvastatin. The risk of rhabdomyolysis is also increased in patients concomitantly receiving other fibrates or statins. Therefore, the co-administration of SIMVATROL with gemfibrozil, other fibrates, or statins is contraindicated.

Niacin (nicotinic acid): Cases of myopathy/rhabdomyolysis have been associated with concomitant administration of statins and niacin (nicotinic acid) at lipid-modifying doses (≥ 1 g/day), knowing that niacin and statins can cause myopathy when given alone.

Fusidic acid: If treatment with fusidic acid is necessary, SIMVATROL treatment should be discontinued throughout the duration of the fusidic acid treatment.

Grapefruit juice: Grapefruit juice inhibits CYP 3A4. Concomitant intake of large quantities (over 1 liter daily) of grapefruit juice and Simvastatin resulted in a 7-fold increase in plasma exposure to Simvastatin acid. Intake of 240 mL of grapefruit juice in the morning and Simvastatin in the evening also resulted in a 1.9-fold increase in plasma exposure to Simvastatin acid. Intake of grapefruit juice during treatment with SIMVATROL should therefore be avoided.

Colchicine: There have been reports of myopathy and rhabdomyolysis with the concomitant administration of colchicine and Simvastatin in patients with renal insufficiency. Therefore, close clinical monitoring of such patients taking colchicine and SIMVATROL is advised.

Vitamin K antagonists: Fenofibrate and Simvastatin enhance effects of Vitamin K antagonists and may increase the risk of bleeding. It is recommended that the dose of those oral anticoagulants is reduced by about one third at the start of treatment and then gradually adjusted if necessary according to INR (International Normalised Ratio) monitoring. If the dose of SIMVATROL is changed or discontinued, the same procedure should be repeated.

Glitazones: Some cases of reversible paradoxical reduction of HDL-C have been reported during concomitant administration of Fenofibrate and glitazones. Therefore, it is recommended to monitor HDL-C if SIMVATROL is co-administered with a glitazone and stopping either therapy if HDL-C is too low.

Rifampicin: Because rifampicin is a potent CYP 3A4 inducer that interferes with Simvastatin metabolism, patients undertaking long-term rifampicin therapy (e.g. treatment of tuberculosis) may experience loss of efficacy of Simvastatin. In normal volunteers, the plasma exposure to Simvastatin acid was decreased by 93 % with concomitant administration of rifampicin.

Effects on the pharmacokinetics of other medicinal products.

Fenofibrate is a mild to moderate inhibitor of CYP 2C9 and a weak inhibitor of CYP 2C19 and CYP 2A6.

Patients receiving co-administration of SIMVATROL and drugs metabolised by CYP 2C19, CYP 2A6, or especially CYP 2C9 with a narrow therapeutic index should be carefully monitored and, if necessary, dose adjustment of these drugs is recommended.

Interaction between Simvastatin and Fenofibrate: Whether Fenofibrate had an effect on other active metabolites of Simvastatin was not investigated.

The exact mechanism of interaction is not known. In the available clinical data, the effect on LDL-C reduction was not considered to be significantly different to Simvastatin monotherapy when LDL-C is controlled at the time of initiating treatment.

The repeated administration of Simvastatin 40 or 80 mg, the highest dose registered, did not affect the plasma levels of fenofibric acid at steady state.

DOSAGE AND ADMINISTRATION: Secondary causes of hyperlipidaemia, such as uncontrolled type 2 diabetes mellitus, hypothyroidism, nephrotic syndrome, dysproteinemia, obstructive liver disease, pharmacological treatment (like oral oestrogens), alcoholism should be adequately treated, before SIMVATROL therapy is considered and patients should be placed on a standard cholesterol and triglycerides-lowering diet which should be continued during treatment.

Posology: The recommended dose is one tablet per day. Grapefruit juice should be avoided.

Response to therapy should be monitored by determination of serum lipid values (total cholesterol (TC), LDL-C, triglycerides (TG)).

Elderly patients (≥ 65 years old): No dose adjustment is necessary. The usual dose is recommended, except for decreased renal function with estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m2 where SIMVATROL is contraindicated.

Patients with renal impairment; SIMVATROL is contraindicated in patients with moderate to severe renal insufficiency whose estimated glomerular filtration rate is < 60 mL/min/1.73 m2. SIMVATROL should be used with caution in patients with mild renal insufficiency whose estimated glomerular filtration rate is 60 to 89 mL/min/1.73 m2.

Patients with hepatic impairment: SIMVATROL has not been studied in patients with hepatic impairment and is therefore contraindicated in this population.

Paediatric population; SIMVATROL is contraindicated in children and adolescents up to 18 years old.

Method of administration: Each tablet should be swallowed whole with a glass of water. The tablets should not be crushed or chewed. They may be taken with or without food.

OVERDOSE:

SIMVATROL: No specific antidote is known. If an overdose is suspected, symptomatic treatment and appropriate supportive measures should be provided as required.

Fenofibrate: Only anecdotal cases of Fenofibrate overdose have been received. In the majority of cases no overdose symptoms were reported. Fenofibrate cannot be eliminated by haemodialysis.

Simvastatin: A few cases of Simvastatin overdose have been reported; the maximum dose taken was 3.6 g. All patients recovered without sequelae. There is no specific treatment in the event of overdose. In this case, symptomatic and supportive measures should be adopted.

PACKAGING: 30 film coated tablets/carton box.

STORAGE CONDITIONS: Store at room temperature, below 30°C.

TPP190000 **THIS IS A MEDICAMENT**

- A medicament is a product but unlike any other products.
- A medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
- Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament. The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.
- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.
- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.

KEEP MEDICAMENTS OUT OF REACH OF CHILDREN
(Council of Arab Health Ministers) (Arab Pharmacists Association)

Manufactured by:
HAMA PHARMA Hama - Syria.
Tel.: +963 33 8673941 Fax: +963 33 8673943

HAMA PHARMA

سيمڤاترول (أقراص ملبسة بالفيلم)

فينوفيبرات/سيمڤاستاتين ١٤٥/٢٠، ١٤٥/٤٠

التركيب: يحوي كل قرص ملبس بالفيلم على: ١٤٥ ملغ من فينوفيبرات و٢٠ ملغ من سيمڤاستاتين أو ١٤٥ ملغ من فينوفيبرات و٤٠ ملغ من سيمڤاستاتين.

السواغات: بوتيل هيدروكسي أنيزول، لاكتوز مونوهيدرات، لوريل سلفات الصوديوم، نشاء مسبق التهلم (ذرة)، دوكوسات الصوديوم، سكروز، حمض الليمون ، هيبروميلوز، كروس بوفيدون، ستيرات المغنيزيوم، سللوز دقيق التبلور مسليك (يتألف من السليلوز دقيق التبلور وسيليكا الالمائية الغروية) وحمض الاسكوربيك.

الغلاف: بولي (الكحول الفينيل)، وثاني أكسيد التيتانيوم، تالك، الليسيثين (المشتقة من فول الصويا)، صمغ كزانتان، أكسيد الحديد الأحمر.

آلية التأثير:

فينوفيبرات: فينوفيبرات هو مشتق حمض الفيبريك تتوسط تأثيراته المعدلة للشحوم المبلغ عنها في البشر عن طريق تفعيل المستقبلات المنشطة لمكاثر البيروكسيسوم نوع ألفا (PPARα).

من خلال تفعيل PPARα، فينوفيبرات ينشط إنتاج لبياز البروتين الشحمي ويقلل من إنتاج أبوبروتين CIII. يؤدي أيضاً تفعيل PPARα إلى زيادة في تركيب أبوبروتينات AI وAII.

سيمڤاستاتين: سيمڤاستاتين، وهو لاكتون غير نشط، يتم تحلله في الكبد إلى الشكل حمض بيتا-هيدروكسي النشط المناظر الذي له فعل قوي في تثبيط انزيمات اختزال CoA-HMG (إنزيمات اختزال ٣ هيدروكسي - ٣ ميثيل غلوتاريل التميم A).

سيمڤاترول: يحتوي سيمڤاترول على فينوفيبرات وسيمڤاستاتين، والتي لها أنماط مختلفة من التأثير كما هو موضح أعلاه.

الحركية الدوائية:

الامتصاص: تصل تراكيز البلازما القصوى (Cmax) من فينوفيبرات في غضون ٢-٤ ساعات بعد تناوله عن طريق الفم. تبقى تراكيز البلازما مستقرة خلال العلاج المستمر في أي فرد. فينوفيبرات غير قابلة للذوبان في الماء ويجب أن تؤخذ مع الطعام لتسهيل الامتصاص. فينوفيبرات في سيمڤاترول يمكن اخذها بغض النظر عن وجبات الطعام.

سيمڤاستاتين يمتص جيداً ويخضع لإطراح كثيف بالعبور الكبدي الاول، وجد أن التوافر الحيوي لحمض بيتا هيدروكسي إلى الدوران الجهازي بعد جرعة فموية من سيمڤاستاتين أقل من ٥٪ من الجرعة. يصل تركيز البلازما الأقصى من المثبطات النشطة في حوالي ١-٢ ساعات بعد تناول سيمڤاستاتين. التناول بالتزامن مع الطعام لايؤثر على الامتصاص.

الثوزع: يرتبط حمض فينوفيبريك بقوة إلى ألبومين البلازما (أكثر من ٩٩ ٪). الارتباط بالبروتين بالنسبة لسيمڤاستاتين ومستقلبه النشط > ٩٥ ٪.

التحول الحيوي والاطراح: بعد تناوله عن طريق الفم، يتحلل فينوفيبرات بسرعة عن طريق انزيمات الايستراز إلى المستقلب النشط حمض فينوفيبريك. لا يمكن الكشف عن فينوفيبرات غير متغيرة في البلازما. فينوفيبرات ليست ركيزة لـ CYP 3A4. يطرح الدواء بشكل رئيسي في البول. عملياً يتم اطراح كامل الدواء في غضون ٦ أيام. تطرح فينوفيبرات بشكل أساسي على شكل حمض فينوفيبريك ومقترن غلوكورونيد. عمر النصف البلازمي الوسطي: عمر نصف الإزالة من البلازما لحمض فينوفيبريك حوالي ٢٠ ساعة.

سيمڤاستاتين هو الركيزة لـ CYP 3A4. يلتقط سيمڤاستاتين بنشاط في خلايا الكبد من قبل الناقل OATP1B1. المستقلبات الرئيسية لسيمڤاستاتين في البلازما البشرية هي حمض بيتاهيدروكسي بالإضافة الى أربعة مستقلبات نشطة.

الاستطبابات: يستطب سيمڤاترول كعلاج مساعد الى جانب الحمية الغذائية وممارسة التمارين الرياضية عند المرضى البالغين ذوي الخطورة العالية لأمراض القلب والأوعية الدموية الذين يعانون من عسر شحميات الدم المختلط للحد من الدهون الثلاثية وزيادة مستويات HDL-C عندما تكون مستويات LDL-C مسيطر عليها بشكلٍ كافٍ بالجرعة المقابلة من سيمڤاستاتين كعلاج وحيد.

مضادات الاستطباب:

- فرط الحساسية للمواد الفعالة أو الفول السوداني أو الصويا أو أي من السواغات.
- الحساسية المعروفة للضوء أو رد فعل تسمعي ضوئي أثناء العلاج بالفيبرات أو بالكيتوبروفين.
- مرض كبدي نشط أو ارتفاعات مستمرة غير مبررة في ترانس امينات المصل.
- مرض المرارة المعروف.
- التهاب البنكرياس المزمن أو الحاد باستثناء التهاب البنكرياس الحاد بسبب فرط ثلاثي غليسيريد الدم الشديد.
- القصور الكلوي المعتدل إلى الحاد (معدل الترشيح الكبيبي < ٦٠ مل / دقيقة / ١,٧٣ م٢).
- الاستخدام المتزامن مع الفبرات، ستاتين، دانازول، سيكلوسبورين أو مثبطات السيتوكروم P450 (CYP) 3A4 القوية.
- الأطفال (دون سن ١٨ عاماً).
- الحمل والرضاعة الطبيعية.
- التاريخ الشخصي للاعتلال العضلي و/ أو انحلال الربيدات مع الستاتينات و /أو الفيبرات أو ارتفاع الكرياتين فوسفوكيناز فوق ٥ أضعاف الحد الأعلى من الطبيعي (ULN) المؤكد تحت علاج سابق بالستاتين.
- الاستخدام المتزامن مع الأميودارون، فيراباميل، أملوديبين أو الديلتيازيم.

التحذيرات والاحتياطات:

العضلات: تم الإبلاغ عن سمية العضلات الهيكلية، بما في ذلك حالات نادرة من انحلال الربيدات مع أو بدون فشل كلوي، مع استخدام المواد الخافضة للشحوم مثل الفيبرات والستاتين. من المعروف أن خطر الاعتلال العضلي مع الستاتينات و الفبرات ذو صلة بالجرعة من كل مكون وبطبيعة الفيبرات.

الوظيفة المنخفضة لبروتينات النقل : يمكن أن تزيد الوظيفة المنخفضة لبروتينات النقل الكبدية OATP من التعرض الجهازي لسيمڤاستاتين وتزيد خطر الاعتلال العضلي وانحلال الربيدات. يمكن أن تحدث الوظيفة المخفضة نتيجة للتثبيط عن طريق التداخلات الدوائية (مثل السيكلوسبورين) أو في المرضى الناقلين للنمط الجيني SLCO1B1 c.521T>C.

الاعتلال العضلي التنخري المناعي (IMNM): كانت هناك تقارير نادرة جداً عن اعتلال عضلي تنخري مناعي(IMNM) أثناء أو بعد العلاج مع بعض الستاتينات. يتميز IMNM سريرياً باستمرار ضعف العضلات المحورية وارتفاع كرياتين كيناز المصل، والتي تستمر على الرغم من التوقف عن العلاج بالستاتين.

تدابير للحد من خطر الاعتلال العضلي الناجم عن التداخلات الدوائية: يمكن أن يزداد خطر سمية العضلات إذا تم إعطاء سيمڤاترول مع فيبرات أخرى، ستاتين، النياسين، حمض فوسيديك أو بالتزامن مع مواد أخرى معينة. يجب على الأطباء الذين يفكرون في الجمع بين العلاج بسيمڤاترول والجرعات المعدلة للشحوم (≤ ١ غرام / يوم) من النياسين (حمض النيكوتينيك) أو المواد الطبية التي تحتوي على النياسين أن يوازنوا بعناية بين الفوائد والمخاطر المحتملة، وينبغي مراقبة المرضى بعناية لأي علامات وأعراض ألم عضلي، مضض، أو ضعف، وخاصة خلال الأشهر الأولى من العلاج وعندما تتم زيادة جرعة من أي من المواد الطبية.

زاد خطر الاعتلال العضلي وانحلال الربيبدات بشكل كبير عند الاستخدام المتزامن لسيمڤاستاتين مع مثبطات CYP 3A4 قوية.

يجب عدم مشاركة سيمڤاترول مع حمض فوسيديك. كانت هناك تقارير عن انحلال الربيدات (تتضمن بعض الوفيات) في المرضى الذين يتلقون ستاتين بالمشاركة مع حمض فوسيديك. لدى المرضى الذين يعتبر لديهم استخدام حمض فوسيديك الجهازي أساسي، ينبغي وقف العلاج بالستاتين طوال مدة العلاج بحمض الفوسيديك. وينبغي نصح المرضى للحصول على المشورة الطبية على الفور إذا كانوا يعانون من أي أعراض ضعف عضلي، وألم أو مضض.

يمكن إعادة إدخال العلاج بالستاتين بعد سبعة أيام من آخر جرعة من حمض فوسيديك. في ظروف استثنائية، حيث هناك حاجة إلى حمض فوسيديك جهازياً لفترات طويلة على سبيل المثال لعلاج الالتانات الشديدة، ينبغي النظر في الحاجة إلى المشاركة بين سيمڤاترول وحمض الفوسيديك فقط على أساس كل حالة على حدة وتحت إشراف طبي وثيق.

قياس الكرياتين الكينيز: لاينبغي قياس الكرياتين كيناز بعد ممارسة التمارين الرياضية المجهدة أو في حال وجود أي سبب بديل معقول لزيادة الكرياتين كيناز لأن هذا يجعل تفسير القيمة صعب. إذا ارتفعت مستويات الكرياتين كيناز بشكل ملحوظ في البداية (> 5 x ULN)، يجب إعادة قياس المستويات لاحقاً في غضون ٥ إلى ٧ أيام لتأكيد النتائج.

قبل العلاج: يجب نصح جميع المرضى الذين يبدؤون العلاج، أو الذين يزيدون جرعاتهم من السيمڤاستاتين، لخطر الاعتلال العضلي، وإبلاغهم بالاخبار على الفور عن أي آلام عضلية غير مبررة، مضض أو ضعف.

يجب توخي الحذر لدى المرضى الذين لديهم عوامل مؤهبة لانحلال الربيدات. ينبغي قياس مستوى الكرياتين كيناز قبل بدء العلاج في الحالات التالية: كبار السن ≥ ٦٥ عاماً، الإناث، القصور الكلوي، قصور الغدة الدرقية غير المضبوط، نقص البوميين الدم، التاريخ الشخصي أو العائلي لاضطرابات عضلية وراثية، التاريخ السابق لسمية العضلات مع ستاتين أو فيبرات، تعاطي الكحول.

في مثل هذه الحالات، ينبغي الأخذ بعين الاعتبار مخاطر العلاج بالنسبة للفائدة المحتملة، ويوصى بالمراقبة السريرية.

إذا كان المريض قد عانى سابقاً من اضطراب عضلي عند استخدام الفيبرات أو الستاتين، ينبغي بدأ العلاج بنوع مختلف من هذه الزمرة بحذر. إذا ارتفعت مستويات الكرياتين كيناز بشكل ملحوظ عند البداية (> 5 x ULN)، لاينبغي بدأ العلاج.

إذا اشتبه باعتلال عضلي لأي سبب آخر، ينبغي وقف العلاج.

يجب إيقاف العلاج بسيمڤاترول مؤقتا قبل عدة أيام من الجراحة الكبرى الاختيارية وعند حدوث أي حالة طبية أو جراحية كبرى غير متوقعة.

اضطرابات الكبد: تم الإبلاغ عن زيادات في مستويات ناقلة الامين لدى بعض المرضى الذين عولجوا بسيمڤاستاتين أو فينوفيبرات. في معظم الحالات كانت هذه الارتفاعات عابرة، طفيفة وغير مصحوبة بأعراض دون الحاجة إلى إيقاف العلاج.

يجب مراقبة مستويات ناقلة الامين قبل بدء العلاج، كل ٣ أشهر خلال الأشهر الـ ١٢ الأولى من العلاج وبعد ذلك بشكل دوري.

ينبغي إيلاء الاهتمام للمرضى الذين يتطور لديهم زيادة في مستويات ناقلة الأمين وينبغي إيقاف العلاج إذا ارتفعت مستويات ناقلة أمين الأسبارتات (AST) أو المعروف أيضاً باسم ناقلة امين الغلوتاميك اللاكسالوسيتيك المصل(SGOT)، و ناقلة امين الألانين (ALT) أو المعروفة أيضاً باسم ناقلة امين الغلوتاميك للبيروفيك المصل (SGPT) إلى أكثر من ٣ أضعاف الحد الأعلى من المعدل الطبيعي.

عندما تؤكد الأعراض التي تشير إلى حدوث التهاب كبد (مثل اليرقان والحكة) والتشخيص من خلال الاختبارات المختبرية، يجب وقف العلاج بسيمڤاترول.

يجب استخدام سيمڤاترول بحذر لدى المرضى الذين يستهلكون كميات كبيرة من الكحول.

التهاب البنكرياس: تم الإبلاغ عن التهاب البنكرياس لدى المرضى الذين يتناولون فينوفيبرات. ويمكن أن يمثل هذا حدوث فشل في الفعالية لدى المرضى الذين يعانون من فرط ثلاثي غليسيريد الدم الشديدة، زيادة أتزيمات البنكرياس أو ظاهرة ثانوية متواسطة بحصيات القناة الصفراوية أو تشكل كدارة مع انسداد القناة الصفراوية المشتركة.

وظيفة الكلى: سيمڤاترول مضاد استطباب في حال القصور الكلوي المتوسط إلى الشديد.

يجب استخدام سيمڤاترول بحذر لدى المرضى الذين يعانون من قصور كلوي معتدل الذين يقدر لديهم معدل الترشيح الكبيبي ٦٠-٨٩ مل / دقيقة / ١,٧٣ م٢.

تم الإبلاغ عن ارتفاعات عكوسه في كرياتينين المصل لدى المرضى الذين يتلقون فينوفيبرات كعلاج وحيد أو بالمشاركة مع الستاتينات. كانت الارتفاعات في الكرياتينين في الدم مستقرة عموماً مع مرور الوقت مع عدم وجود دليل على استمرار الزيادات في كرياتينين المصل مع العلاج على المدى الطويل، وتميل إلى العودة إلى القيم البديلة بعد ايقاف العلاج.

يجب قطع العلاج عند وصول مستوى الكرياتينين إلى٥٠ ٪ فوق الحد الأعلى الطبيعي. فمن المستحسن أن يتم قياس الكرياتينين خلال الأشهر الثلاثة الأولى بعد بدء العلاج ودورياً بعد ذلك.

مرض رئوي خلالي: تم الإبلاغ عن حالات من أمراض رئوية خلالي مع بعض الستاتينات ومع فينوفيبرات، وخاصة مع العلاج على المدى الطويل. يمكن أن تشمل الاعراض عسر التنفس، سعال غير منتج للقشع وتدهور الصحة العامة (تعب وفقدان الوزن وحمى). إذا اشتبه بتطور مرض رئوي خلالي لدى المريض، ينبغي وقف العلاج بسيمڤاترول.

الداء السكري: تشير بعض الأدلة إلى أن الستاتينات كزمرة دوائية ترفع مستوى السكر في الدم وفي بعض المرضى، ذوي الخطورة العالية للإصابة بالسكري في المستقبل، قد تؤدي إلى ارتفاع مستوى سكر الدم حيث تكون الرعاية العامة لمرض السكري مناسبة. ولكن، هذا الخطر يزداد أهمية بانخفاض الخطورة الوعائية مع الستاتينات، وبالتالي لاينبغي أن يكون سبباً لوقف العلاج بالستاتين. ينبغي مراقبة المرضى ذوي الخطورة (الغلوكوز الصيامي ٥,٦-٦,٩ مل مول / لتر، مؤشر كتلة الجسم > ٣٠ كغ / م٢، ارتفاع الدهون الثلاثية وارتفاع ضغط الدم) على حد سواء سريرياً وكيميائياً حيوياً وفقاً للمبادئ التوجيهية الوطنية.

حدوث الانصمام الخثاري الوريدي: قد تكون زيادة مخاطر حدوث الجلطات الوريدية ذات صلة بزيادة مستوى الهوموسيستين، وهو عامل خطر للتخثر وغيرها من العوامل غير المحددة. الأهمية السريرية لهذا ليست واضحة. لذلك، ينبغي توخي الحذر في المرضى الذين يعانون من تاريخ الانسداد الرئوي.

السواغات: بما أن هذا المنتج الطبي يحتوي على اللاكتوز، المرضى الذين يعانون من مشاكل وراثية نادرة من عدم تحمل الغالاكتوز، نقص اللاكتاز اللابي أو سوء امتصاص الغلوكوز غالاكتوز لاينبغي أن يأخذوا هذه المواد الطبية.

بما ان هذا المنتج الطبي يحتوي على السكروز، المرضى الذين يعانون من مشاكل وراثية نادرة من عدم تحمل الفركتوز، سوء امتصاص الغلوكوز غالاكتوز أو قصور السكراز- إيزومالتاز لا ينبغي أن يأخذوا هذا الدواء.

الحمل: بما ان السيمڤاستاتين مضاد استطباب أثناء الحمل، فإن سيمڤاترول مضاد استطباب خلال فترة الحمل.

الأمهات المرضعات: من غير المعروف ما إذا كان فينوفيبرات، سيمڤاستاتين و/ أو نواتج الأيض الخاصة بهم تفرز في حليب الإنسان. لذلك، فإن سيمڤاترول مضاد استطباب أثناء الرضاعة الطبيعية.

التأثير على القدرة على القيادة واستخدام الآلات: لايوجد لفينوفيبرات تأثير أو له تأثير لايكاد يذكر على القدرة على القيادة واستخدام الآلات.

تم الإبلاغ عن الدوخة نادراً في مرحلة ما بعد التسويق مع السيمڤاستاتين. وينبغي أن يؤخذ رد الفعل السلبي هذ بعين الاعتبار عند قيادة المركبات أو عند استخدام آلات عند العلاج بسيمڤاترول.

التأثيرات غير المرغوبة:

الإنتانات والإصابات الطفيلية: التهاب الجهاز التنفسي العلوي، التهاب المعدة والأمعاء.

اضطرابات الدم واللمفاويات: زيادة عدد الصفائح الدموية.

اضطرابات الكبد: زيادة ناقلة أمين الألانين.

اضطرابات الجلد والنسيج تحت الجلد: التهاب الجلد والأكزيما.

التحقيقات: زيادة الكرياتينين في الدم.

التفاعلات ذات الصلة بالأدوية الأحادية:

مثبطات CYP 3A4: سيمڤاستاتين هو الركيزة للسيتوكروم P450 3A4. المثبطات القوية للسيتوكروم P450 3A4 تزيد من خطر الاعتلال عضلي وانحلال الربيبات. وتشمل هذه مثبطات إيتراكونازول، كيتوكونازول، بوساكونازول، الاريثروميسين، كلاريثروميسين، تيليثروميسين، مثبطات HIV بروتياز (على سبيل المثال نلفينافير)، ونيفازودون.

المشاركة بين إيتراكونازول، كيتوكونازول، بوساكونازول، مثبطات HIV بروتياز (على سبيل المثال نلفينافير)، اريثروميسين، كلاريثروميسين، تيليثروميسين و نيفازودون هو مضاد استطباب. إذا كان العلاج بإيتراكونازول، كيتوكونازول، بوساكونازول، اريثروميسين، كلاريثروميسين أو تيليثروميسين أمر لامفر منه، يجب أن يتم تعليق العلاج بسيمڤاترول أثناء العلاج. ينبغي توخي الحذر عند المشاركة بين سيمڤاترول مع بعض الأدوية الأخرى الأقل قوة.

مثبطات CYP 3A4: فلوكونازول، فيرابامیل، أو ديلتيازيم.

دانازول: الاستخدام المتزامن لسيمڤاترول مع دانازول مضاد استطباب.

سيكلوسبورين: يزداد خطر الاعتلال العضلي/انحلال الربيدات عند الاستخدام المتزامن لسيكلوسبورين مع سيمڤاستاتين. لأن جرعة سيمڤاستاتين لاينبغي أن تتجاوز ١٠ ملغ يومياً في المرضى الذين يتناولون سيكلوسبورين، الاستخدام المتزامن لسيمڤاترول مع سيكلوسبورين مضاد استطباب.

الأميودارون، أملوديبين، ديلتيازيم وفيراباميل: يزداد خطر الاعتلال العضلي وانحلال الربيدات عن طريق الاستخدام المتزامن لأميودارون، أملوديبين، الديلتيازيم أو فيراباميل مع سيمڤاستاتين ٤٠ ملغ يومياً. يجب ألا تتجاوز جرعة سيمڤاترول ١٤٥ ملغ/٢٠ ملغ يومياً في المرضى الذين يتناولون الأميودارون، أملوديبين، ديلتيازيم أو فيراباميل.

الستاتينات الأخرى والفيبرات: يزداد خطر الاعتلال العضلي وانحلال الربيبات بشكل ملحوظ عند الاستخدام المتزامن لجيمفيروزيل مع سيمڤاستاتين. كما يزداد خطر انحلال الربيدات في المرضى الذين يتلقون بشكل متزامن فيبرات أو ستاتينات أخرى. ولذلك، فإن سيمڤاترول مضاد استطباب مع جيمفيروزيل، الفيبرات الأخرى، أو الستاتينات.

النياسين (حمض النيكوتينيك): ارتبطت حالات من الاعتلال العضلي / انحلال الربيدات مع الاستخدام المتزامن للستاتينات والنياسين (حمض النيكوتينيك) في جرعات تعديل الدهون (≤ ١ غ / يوم).

حمض الفوسيديك: إذا كان العلاج بحمض الفوسيديك ضروري، ينبغي وقف العلاج بسيمڤاترول طوال مدة العلاج بحمض الفوسيديك.

عصير فاكهة الكريفون: عصير فاكهة الكريفون يثبط CYP 3A4. يؤدي التناول المتزامن لكميات كبيرة (أكثر من ١ لتر يومياً) من عصير فاكهة الكريفون مع سيمڤاستاتين إلى زيادة ٧ أضعاف في التعرض البلازمي لحمض سيمڤاستاتين. تناول ٢٤٠ مل من عصير الكريفون في الصباح سيمڤاستاتين في المساء يؤدى أيضاً إلى زيادة ١,٩ أضعاف في التعرض البلازمي لحمض سيمڤاستاتين. ينبغي تجنب تناول عصير الكريفون أثناء العلاج بسيمڤاترول.

الكولشيسين: كانت هناك تقارير عن اعتلال عضلي وانحلال ربيبدات عند الاستخدام المتزامن لكولشيسين وسيمڤاستاتين في المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي. ولذلك، ينصح بالمراقبة السريرية الوثيقة لهؤلاء المرضى الذين يتناولون الكولشيسين وسيمڤاترول.

مناهضات فيتامين ك: تعزز فينوفيبرات و سيمڤاستاتين آثار مناهضات فيتامين ك وقد تزيد من خطر النزف. يوصى بتخفيض جرعة مضادات التخثر الفموية بحوالي الثلث في بداية العلاج ومن ثم تعديلها تدريجياً إذا لزم الأمر وفقا لـ INR. إذا تم تغيير جرعة سيمڤاترول أو إيقافها، يجب تكرار نفس الإجراء.

غليتازون: تم الإبلاغ عن بعض من حالات الانخفاض المناقض العكوس في HDL-C خلال الاستخدام المتزامن لفينوفايبرات و الغليتازونات. ولذلك فمن المستحسن مراقبة HDL-C إذا تمت مشاركة سيمڤاترول مع غليتازون وإيقاف أي من العلاجين إذا انخفض HDL-C جداً.

الريفامبيسين: لأن ريفامبيسين هو محفز قوي لـ CYP 3A4 الذي يتدخل باستقلاب سيمڤاستاتين، المرضى الذين يتعالجون بالريفامبيسين على المدى الطويل (على سبيل المثال علاج السل) قد يعانون من فقدان فعالية السيمڤاستاتين.

التأثيرات على الحركية الدوائية للمواد الطبية الأخرى: فينوفيبرات مثبط خفيف إلى معتدل لـ CYP 2C9 ومثبط ضعيف لـ CYP 2C19 و CYP 2A6.

يجب مراقبة المرضى الذين يتلقون سيمڤاترول بالتزامن مع الادوية التي تستقلب بواسطة CYP 2C19 أو CYP 2A6 أو خصوصاً CYP 2C9 مع استطباب علاجي محدود بعناية، وإذا لزم الأمر، يوصى بتعديل الجرعة لهذه الأدوية.

التداخل بين سيمڤاستاتين و فينوفيبرات:

لم يتم التحقق فيما إذا كان لفينوفيبرات تأثير على المستقلبات النشطة الأخرى لسيمڤاستاتين.

الآلية الدقيقة للتفاعل غير معروفة. في البيانات السريرية المتاحة، لايعتبر التأثير على خفض LDL-C مختلف إلى حد كبير عن العلاج الوحيد بسيمڤاستاتين عندما تتم السيطرة على LDL-C في وقت بدء العلاج.

الإعطاء المتكرر لسيمڤاستاتين ٤٠ أو ٨٠ ملغ، أعلى جرعة مسجلة، لم يؤثر على مستويات البلازما من حمض فينوفيبريك في الحالة المستقرة.

الجرعة وطريقة الاستعمال: ينبغي أن تعالج الأسباب الثانوية لفرط شحميات الدم، مثل الداء السكري من النمط ٢ الغير مضبوط، قصور الغدة الدرقية، المتلازمة الكلوية، خلل بروتين الدم، مرض الكبد الانسدادي، العلاج الدوائي (مثل الأوستروجين الفموي)، إدمان الكحول بشكل كاف، قبل بدأ العلاج بسيمڤاترول، ويجب وضع المريض على حمية قياسية لخفض الكوليسترول والغليسيريدات الثلاثية والتي ينبغي أن تستمر خلال فترة العلاج.

الجرعة: الجرعة الموصى بها قرص واحد يومياً. يجب تجنب عصير فاكهة الكريفون.

ينبغي مراقبة الاستجابة للعلاج عن طريق تحديد قيم الشحوم في الدم (الكولسترول الإجمالي (TC)، LDL-C، الغليسيريدات الثلاثية (TG)).

المرضى المسنين (≤ ٦٥ سنة): لا يلزم تعديل الجرعة. ويوصى بالجرعة المعتادة، إلا في حال انخفاض وظائف الكلى مع معدل ترشيح كبيبي ٦٠> مل / دقيقة / ١,٧٣ م٢ حيث يكون سيمڤاترول مضاد استطباب.

مرضى القصور الكلوي: سيمڤاترول مضاد استطباب لدى المرضى الذين يعانون من قصور كلوي معتدل إلى حاد الذين يقدر لديهم معدل الترشيح الكبيبي ٦٠> مل / دقيقة / ١,٧٣ م٢.

ينبغي استخدام سيمڤاترول بحذر لدى المرضى الذين يعانون من قصور كلوي خفيف الذين يقدر لديهم معدل الترشيح الكبيبي ٦٠-٨٩ مل / دقيقة / ١,٧٣ م٢.

مرضى القصور الكبدي: لم تتم دراسة سيمڤاترول عند المرضى الذين يعانون من قصور كبدي وبالتالي فهو مضاد استطباب عند هذه الفئة من المرضى.

الأطفال: سيمڤاترول مضاد استطباب عند الأطفال والمراهقين الذين تصل أعمارهم إلى ١٨ سنة.

طريقة الاستخدام: يجب ابتلاع القرص كامل مع كوب من الماء. يجب تجنب سحق الأقراص أو مضغها. ويمكن أن تؤخذ مع أو بدون طعام.

فرط الجرعة:

سيمڤاترول: لم يعرف أي ترياق محدد. إذا كان يشتبه بحدوث جرعة زائدة، ينبغي تقديم العلاج العرضي والتدابير الداعمة المناسبة كما هو مطلوب.

فينوفيبرات: تم تلقي وصف لحالات فردية فقط عن فرط الجرعة بفينوفيبرات. في معظم الحالات لم يتم الإبلاغ عن أعراض فرط الجرعة. لايمكن إزالة الفينوفيبرات عن طريق غسيل الكلى.

السيمڤاستاتين: تم الإبلاغ عن حالات قليلة من فرط الجرعة بالسيمڤاستاتين؛ كانت الجرعة القصوى التي تناولت ٣,٦ غرام. تعافى جميع المرضى دون عقابيل. لايوجد علاج محدد في حالة فرط الجرعة. وفي هذه الحالة، ينبغي اعتماد التدابير العرضية والداعمة.

التعبئة: علبة من الكرتون تحوي على ٣٠ قرص ملبس بالفيلم.

شروط الحفظ: يحفظ بدرجة حرارة الغرفة، أقل من ٣٠°م.

إن هـذا دواء	TPP190000
- الدواء مستحضر ولكن ليس كغيره من المستحضرات. - الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر. - اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك. فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء ونفعه وضرره. - لاتقطع مدة العلاج المحددة من تلقاء نفسك. - لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.	
لاتترك الأدوية أبداً في متناول أيدي الأطفال	
(مجلس وزراء الصحة العرب)	(اتحاد الصيادلة العرب)

إنتاج:
حماه فارما حماه – سورية
هاتف: ٨٦٧٣٩٤١ ٣٣ ٩٦٣+ فاكس: ٨٦٧٣٩٤٣ ٣٣ ٩٦٣+
HAMA PHARMA